

# Fenomeni sudara kapi u procesu oblaganja Wurster tehnologijom

---

Havaić, Tanja

Master's thesis / Diplomski rad

2016

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:861095>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-01**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

**Tanja Havaić**

**FENOMENI SUDARA KAPI U PROCESU OBLAGANJA  
WURSTER TEHNOLOGIJOM**

**DIPLOMSKI RAD**

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva: Doc. dr. sc. Krunoslav Žižek  
Izv. prof. dr. sc. Gordana Matijašić  
Doc. dr. sc. Igor Dejanović

Zagreb, travanj 2016.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem svome mentoru doc. dr. sc. Krunoslavu Žižeku i izv. prof. dr. sc. Gordani Matijašić koji su bili izvrsni voditelji rada, te uvijek imali volje i strpljenja za raspravu. Srdačno zahvaljujem i drugim profesorima i asistentima sa Zavoda za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo. Također želim zahvaliti i svim drugim djelatnicima Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije.

Hvala svim dobrim kolegama i dragim prijateljima s kojima sam dijelila studentske brige i veselje uspjeha.

Najveću zahvalnost za razumijevanje i svu pruženu podršku upućujem svojim roditeljima i braći.

*Ovaj rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo  
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

## **SAŽETAK**

Ovo se istraživanje bavi mehanizmima sudara između kapljica i krutih čestica tijekom oblaganja tableta u laboratorijskoj izvedbi uređaja za oblaganje s Wursterovom cijevi. Žarište istraživanja su fenomeni koji se preferirano pojavljuju tijekom sudara kapljice otopine za oblaganje i površine tablete.

Na ishode sudara pojedine kapljice s površinom tablete moguće je utjecati promjenom određenih procesnih uvjeta (tlak zraka, brzina strujanja otopine, temperatura i položaj Wursterove cijevi). Metodom pokušaja i pogrešaka su dobivene obloge širokog raspona kvalitete. Rezultati su pokazali kako i najmanja promjena pojedine varijable povlači za sobom značajne promjene u ponašanju kapljice nakon sudara, što dovodi do velikih razlika u izgledu konačnog proizvoda, kao i u primjeni istog. Povoljni procesni uvjeti odabrani su nakon prilagodbe procesa temeljene na analizi faktora djelotvornog oblaganja: učinkovitosti oblaganja, ujednačenosti filma na jednoj tableti (*intra-tablet uniformity*) i ujednačenosti oblaganja u kolektivu među pojedinim tabletama (*inter-tablet uniformity*).

Također je ispitan utjecaj brzine kapljice na njeno razlijevanje (širenje). Rezultati su u skladu s literaturnim podacima i potvrđuju da veća brzina udarca značajno povećava najveći promjer razlijevanja, zbog veće energije sudara kapljice. Naposljetku, konstruiran je dijagram režima sudara na temelju Weberovih i Ohnesorgeovih bezdimenzijskih značajki. Zaključeno je kako određena kombinacija procesnih svojstava i svojstava otopine povećava učestalost pojave upravo željenog mehanizma prijanjanja.

**Ključne riječi:** process oblaganja, Wursterova cijev, učinkovitost oblaganja, varijabilnost oblaganja, faktor širenja, režim sudara, prijanjanje.

## ***ABSTRACT***

This study deals with mechanisms involved in numerous droplet-particle collisions during tablet coating in a lab-scale fluid-bed environment with a Wurster tube. The study focuses on phenomena which preferentially occur during the impact of droplet of coating formulation on tablet surface.

Impacts of single droplet on tablet surface were affected through variations of certain process properties (air pressure, fluid velocity, temperature and position of the Wurster tube). The method of trial and error results in a wide range of coating quality. Results showed that even the slightest change of single variable drags along considerable changes in a droplet behaviour after impact, leading towards considerable diversity in final product appearance as well as its utility. Favourable process conditions were detected after adaptations based on the analysis of coating efficiency criteria: coating efficiency, intra- and inter-tablet coating variability.

The effect of droplet velocity on its spreading was also investigated. Results correspond to literature data and confirm that higher impact speed considerably increases the maximum extent of spreading due to the higher impact energy of droplet. Finally, an impact regime diagram based on Weber and Ohnesorge dimensionless numbers was established. It is shown that the process and formulation properties will synergically result in a preferential occurrence of deposition mechanism.

**Key words:** coating process, Wurster tube, coating efficiency, coating variability, spreading factor, impact regime, deposition.

## Sadržaj

|  |           |
|--|-----------|
| 1. UVOD .....  | 1         |
| 2. OPĆI DIO .....  | 2         |
| <b>2.1. Oblaganje u farmaceutskoj industriji .....</b>                         | <b>4</b>  |
| 2.1.1. Oblaganje filmom .....  | 6         |
| <b>2.2. Uređaji za oblaganje u farmaceutskoj industriji .....</b>              | <b>7</b>  |
| <b>2.3. Izvedbe uređaja za oblaganje u fluidiziranom sloju .....</b>           | <b>8</b>  |
| 2.3.1. Oblaganje s gornjim raspršivanjem .....                                 | 9         |
| 2.3.2. Oblaganje s donjim raspršivanjem .....                                  | 10        |
| 2.3.3. Oblaganje u rotacijskom fluidiziranom sloju .....                       | 11        |
| 2.3.4. Oblaganje u fluidiziranom sloju Wurster tehnologijom .....              | 12        |
| <b>2.4. Višerazinski pristup procesu oblaganja u fluidiziranom sloju .....</b> | <b>14</b> |
| <b>2.5. Raspršivanje otopine za oblaganje .....</b>                            | <b>16</b> |
| 2.5.1. Dvofluidni raspršivač s vanjskim miješanjem .....                       | 17        |
| 2.5.2. Veličina raspršenih kapljica .....                                      | 18        |
| <b>2.6. Fenomeni sudara kapljica .....</b>                                     | <b>19</b> |
| 2.6.1. Prianjanje i razlijevanje kapljice .....                                | 19        |
| 2.6.2. Model prianjanja kapljica: kritična linija .....                        | 21        |
| 2.6.3. Isparavanje otapala (sušenje) .....                                     | 22        |
| <b>2.7. Ocjena uspješnosti procesa oblaganja .....</b>                         | <b>23</b> |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....   | 25        |
| <b>3.1. Materijali .....</b>   | <b>25</b> |
| <b>3.2. Procesna oprema i eksperimentalni uvjeti .....</b>                     | <b>26</b> |
| <b>3.3. Metode karakterizacije .....</b>                                       | <b>28</b> |
| 3.3.1. Reološko ponašanje .....  | 28        |
| 3.3.2. Kontaktni kut .....   | 28        |
| 3.3.3. Rastrošljivost .....  | 28        |
| 3.3.4. Stanje površine .....   | 29        |
| <b>3.4. Izračun parametara za ocjenu uspješnosti procesa oblaganja .....</b>   | <b>29</b> |
| 3.4.1. Učinkovitost oblaganja .....  | 29        |
| 3.4.2. Ujednačenost filma .....  | 29        |
| 3.4.3. Ujednačenost oblaganja svih tableta .....                               | 30        |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA .....  | 31        |
| <b>4.1. Učinkovitost procesa .....</b>   | <b>31</b> |
| <b>4.2. Faktor varijabilnosti i udio loše obloženih tableta .....</b>          | <b>31</b> |
| <b>4.3. Mehanizmi sudara kapljica s površinom tablete .....</b>                | <b>35</b> |
| Maksimalni promjer kapljica .....  | 36        |
| <b>4.4. Morfologija filma .....</b>  | <b>37</b> |
| 4.4.1. Analiza tableta stereomikroskopom: usporedba serija eksperimenata ..... | 38        |
| 5. ZAKLJUČAK .....   | 41        |
| POPIS SIMBOLA .....  | 42        |
| <i>Grčki simboli</i> .....   | 43        |
| LITERATURA .....   | 44        |

## 1. UVOD

Oblaganje je široko primijenjen proces u različitim granama industrije. Farmaceutska industrija pridaje osobit značaj ovom procesu, a posebno je važna uloga ovojnice tablete u kontroliranom otpuštanju aktivne tvari. Zbog toga postoji veliki interes za razvojem kvalitetnih, učinkovitih i ekonomičnih procesa oblaganja. Uspješnost provedbe procesa oblaganja ovisi o velikom broju procesnih uvjeta.

Mehanistička slika procesa oblaganja u fluidiziranom sloju Wursterovom tehnologijom je vrlo složena. Na fizičku sliku promatranog fenomena, a time i na svojstvo proizvoda, utječu brojna procesna svojstva kao i svojstva ulaznih struja materijala. Gotovo svi praktični slučajevi svode se na nastojanje provedbe procesa unutar granica opisanih uvjetima i svojstvima ulaznih struja materijala. Odabrani uvjeti i svojstva trebaju umanjiti doprinos neželjenih popratnih mehanizama (rasta koalescencijom, degradacije lomom i habanjem) i doprinijeti željenom mehanizmu oslojavanja. Upravo su to preduvjeti procesa oblaganja koji rezultira kvalitetnim, visoko ujednačenim filmom uz što je moguće postići veću učinkovitost postupka.

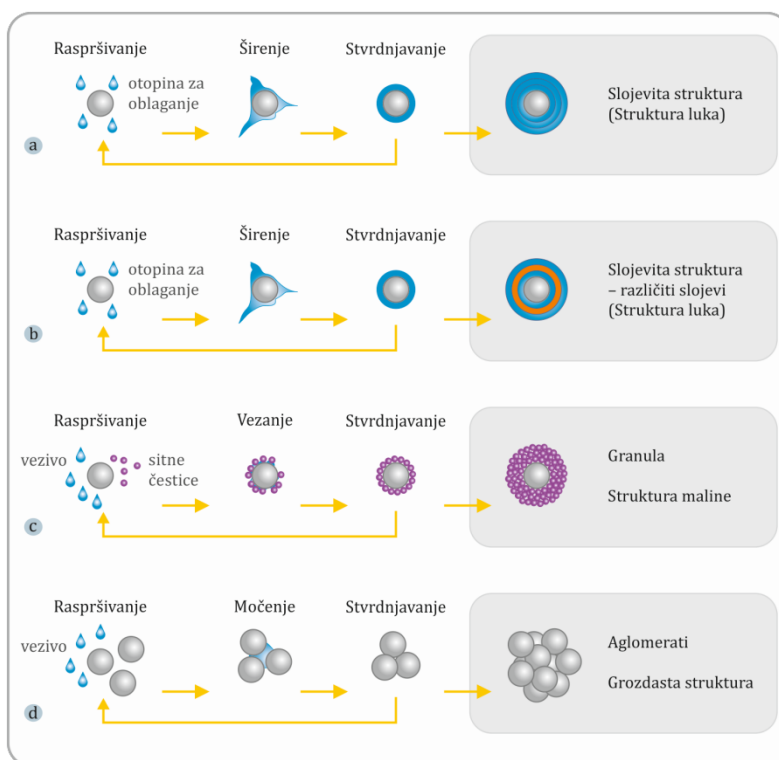
Cilj ovoga istraživanja je ispitivanje uvjeta pri kojima se postiže učinkovito oblaganje tableta u fluidiziranom sloju Wursterovom tehnologijom. Različiti razlozi provedbe oblaganja, odnosno željena svojstva obloge, određuju smjer provedbe procesa. U okviru ovog istraživanja nastoji se postići ravnomjerna obloženost jezgri tableta kompaktnim slojem polimernog filma, i to bez prisutnosti lijepljenja tableta uz stijenku uređaja ili međusobnog sparivanja tableta. Ispitan je utjecaj više procesnih uvjeta (položaj Wursterove cijevi, temperatura ulazne struje zraka, tlak raspršivanja otopine za oblaganje) na učinkovitost i ujednačenost oblaganja *placebo* tableta. Izbor faktora koji ukazuju na neučinkovitost procesa približno je jednak rasponu mogućih uvjeta optimiranja, a ovdje će rasprava biti usredotočena na one koji uzrokuju neujednačenost mase obloge i nepravilnost njene strukture, te imaju utjecaja na ekonomičnost procesa.



## 2. OPĆI DIO

Proces oblaganja čestica poznat je stoljećima. Prva pisana izvješća datiraju još iz srednjeg vijeka, a govore o oblaganju čestica sa sluzi trputca. Kako bi se ublažio gorki okus lijekova i omogućilo lakše gutanje, tablete su se u srednjem vijeku umakale u med, šećer, gumu i smjese različitih mirodija. Najskuplje su bile tablete presvučene tankim slojem zlata ili srebra. Krajem IX. stoljeća uočena je činjenica da nije nevažno čime su tablete obložene. Budući da se zlato i srebro ne otapaju u probavnom traktu, tablete obložene na taj način neprobavljene su izlazile iz organizma, a djelovanje lijekovite tvari bilo je potpuno onemogućeno.

Slika 1 prikazuje fizičku sliku procesa oblaganja. Mehanizam procesa je prilično složen, a najjednostavnije poimanje se može svesti na ponovljeno izlaganje čestice kapljicama koje sadrže otopljenu tvar i otapalo: svakim prolaskom kroz zonu oblaganja se na površinu čestice nanosi određena količina obloge. Količina obloge koja se zadrži na površini čestice uvelike ovisi o uvjetima unutar procesnog prostora u kojem se proces odvija.



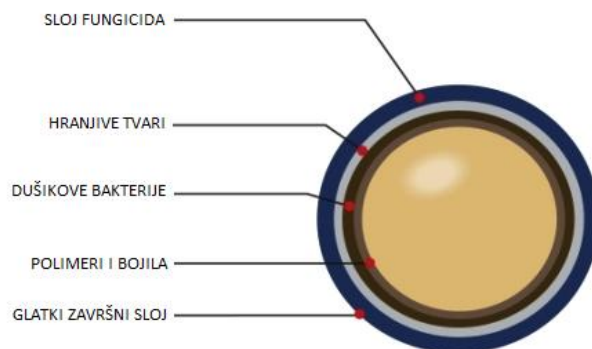
**Slika 1.** Pregled mehanizama stvaranja sloja čestica oko čestice jezgre prilikom oblaganja u fluidiziranom sloju: a) stvaranje tankog filma oko jezgre; b) stvaranje višeslojne ovojnice s različitim vrstama čestica za oblaganje; c) granuliranje; d) aglomeriranje

Danas se oblaganje koristi u mnogim industrijama. Najraširenija je primjena u farmaceutskoj i prehrambenoj industriji. U devedesetim godinama dvadesetog stoljeća proizvođači prehrambenih proizvoda sve više pretendiraju zaštitu bioaktivnih komponenata hrane i aditiva oblaganjem tj. mikroinkapsuliranjem. Oblaganje se često koristi i za pripremu prehrambenih prašaka kao proces u kojem se tanki film (tzv. omotač ili ljuska) nanosi na praškaste čestice, kapljice ili mjehuriće plina radi zaštite proizvoda ili njegovog boljeg izgleda. Oblaganje ili mikroinkapsuliranje prehrambenih prašaka koristi se kada se želi:

- razdvojiti reaktivne komponente unutar mješavine,
- sakriti nepoželjne arome,
- zaštititi nestabilne spojeve od djelovanja degradacijskih faktora, kao što su temperatura, vlaga, zrak ili svjetlost,
- postići kontrolirano otpuštanje hranjivih sastojaka,
- smanjiti higroskopnost,
- poboljšati svojstva tečenja i kompresibilnosti praha,
- smanjiti prašenje i promijeniti gustoću.

Detalji zanimljivog primjera oblaganja u prehrambenoj industriji mogu se pronaći u radu Kima i suradnika.<sup>[1]</sup> Oni su proučavali apsorpciju masti tijekom prženja krumpira. Kada su upotrijebili smjesu za prženje od pšeničnog brašna obloženog mljevenim sojinim ljuskicama, smanjena je apsorpcija masti tijekom prženja. Zaključeno je da čestice brašna obložene sojinim ljuskicama tvore zaštitni sloj oko krumpira, te na taj način sprječavaju apsorpciju masti u samu strukturu krumpira.

Poljoprivredna industrija procese oblaganja primjenjuje u proizvodnji sjemenja, gnojiva i pesticida. Oblaganje se često provodi u kombinaciji s procesima aglomeracije, pri čemu je cilj kontrolirano otpuštanje aktivnih tvari iz strukture čestica gnojiva ili pak zaštita od vanjskih uvjeta tijekom skladištenja i transporta (kisik, vlaga, svjetlost ili nekompatibilni aktivni sastojci). Procesi aglomeriranja prethode oblaganju te se koriste za okrupnjavanje čestica, čime se znatno poboljšavaju reološka svojstva praškastih sustava.



**Slika 2.** Prikaz strukture obložene sjemenke (poljoprivredna industrija)

Razlozi za primjenu oblaganja znatno variraju ovisno o namjenama konačnog proizvoda: tako se, primjerice, u industriji metala s jedne strane velika pažnja posvećuje oblaganju s ciljem zaštite od korozije, dok je za neke druge proizvode iste industrije primarni smisao obloge njena dekorativna funkcija.

## 2.1. Oblaganje u farmaceutskoj industriji

Tablete su tehnološki oblik lijekova koji se najviše proizvodi i najčešće koristi u preventivi, liječenju i otklanjanju simptoma bolesti. Brojni su razlozi za primjenu oblaganja u farmaceutskoj industriji, a mogu se podijeliti u tri osnovne grupe: terapijski, tehnološki i marketinški.

Terapijski razlozi vezani su uz djelovanje aktivne tvari, tehnološki se uglavnom odnose na uvjete skladištenja i transporta tableta, dok se marketinški temelje na brendiranju proizvoda odnosno na psihologiji prodaje i reklame. Tablete se, dakle, oblažu zbog:

- zaštite lijeka od vanjskih utjecaja (vlaga, svjetlost, kisik iz zraka),
- poboljšanja stabilnosti proizvoda,
- maskiranja neugodnog okusa i mirisa,
- lakšeg gutanja tablete,
- identifikacije proizvoda, osiguravajući površinu za nanošenje tiskanih oznaka (ili nanošenjem obloge u boji) u cilju lakšeg prepoznavanja i razlikovanja proizvoda tijekom proizvodnje, distribucije i primjene,
- poboljšanja izgleda proizvoda i bolje prihvaćenosti lijeka od strane pacijenta, što se odnosi na ljepši izgled i boju tablete, glatkoću i sjaj, te ukupnu promjenu percepcije proizvoda,

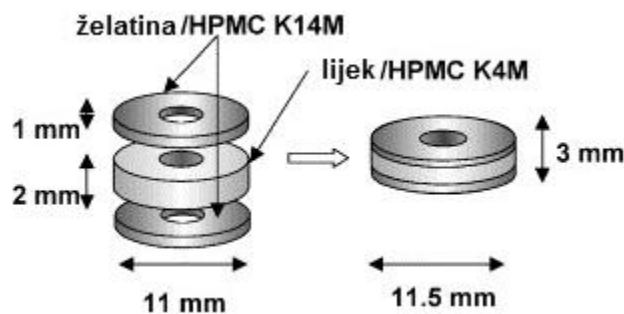
- poboljšanje mehaničkog integriteta proizvoda – obložene tablete su u pravilu otpornije na mehaničku manipulaciju od neobloženih tableta (pakiranje, transport),
- smanjenja rizika interakcije između inkompatibilnih komponenti u istom proizvodu,
- kontrole mjesta i brzine oslobađanja lijeka.<sup>[2,3]</sup>

Nekoliko se postupaka oblaganja primjenjuje u farmaceutskoj industriji: oblaganje šećerom, film oblaganje i nanošenje ovojnice stlačivanjem.<sup>[4]</sup> Oblaganje šećerom, odnosno dražiranje je postupak prevlačenja tabletnih jezgri ovojnicom od šećera. Ono se provodi zbog zaštite tablete, maskiranja okusa i postizanja boljeg izgleda tablete. Sloj koji nastaje dražiranjem je dobro topiv u vodi i otopi se ubrzo nakon konzumiranja. Nedostatak ovakvog oblaganja je vrlo debela ovojnica, koja povećava masu tablete i do 50%, što se odražava na veličinu tablete te posljedično i na cijenu transporta. Oznake se na ovakvim tabletama nanose tiskanjem, a sam postupak je dugotrajan i potrebno je više procesnih jedinica za provedbu postupka.

Film oblaganje se odnosi na nanošenje tankog sloja (filma) polimera na površinu tablete. Na ovaj način nastaje sloj debljine 5–50 µm, uz povećanje mase tablete od 2 do 5%. Postupak se provodi u jednoj fazi, u samo jednoj vrsti opreme. Kvaliteta nastalog filma ovisi o:

- brzini gibanja čestica,
- vremenu oblaganja,
- brzini doziranja sredstva za oblaganje,
- koncentraciji otopine,
- viskoznosti otopine,
- veličini kapi koje nastaju raspršivanjem sredstva za oblaganje.

Postupak oblaganja stlačivanjem se odnosi na nanošenje obloge od suhog praha na tabletnu jezgru primjenom visokog tlaka. Moguće je ugravirati oznake na nastalu ovojnicu, što nije uobičajeno za šećerne ili film ovojnice.<sup>[5]</sup> Investicija u opremu za komprimiranje je visoka, a osnovna prednost nanošenja obloge stlačivanjem je u tome što postupak ne uključuje upotrebu otapala. Shodno sve strožim propisima vezanim uz zaštitu okoliša, nastoji se smanjiti upotrebu organskih otapala koja ga onečišćuju. Pored toga, izbjegavanjem upotrebe organskih otapala smanjuju se troškovi sustava za obradu otpadnih tokova.<sup>[6]</sup>



**Slika 3.** Shematski prikaz oblaganja stlačivanjem<sup>[7]</sup>

Enteričko oblaganje nije ime za još jednu metodu nanošenja obloge, već se odnosi na oblaganje koje je provedeno iz prethodno spomenutih terapijskih razloga. Potrebno je, naime, zaštititi tabletnu jezgru od agresivnih uvjeta u želucu, kako bi kontrola dopreme lijeka do crijeva bila osigurana, a njegovo otpuštanje kontrolirano i odgođeno. Enteričkim oblaganjem se, dakle, sprječava degradacija osjetljivih aktivnih sastojaka te iritacija želuca. Ovisno o sastavu tabletno jezgre i željenoj brzini rastvaranja, oblogu se nanosi u jednom ili dva sloja.

### 2.1.1. Oblaganje filmom

Primarni sastojak sredstva za oblaganje filmom je polimer. Uglavnom je riječ o esterima celuloze i akrilnim polimerima ili kopolimerima. Neki od najčešće biranih su hidroksipropilceluloza (HPC), metilceluloza (MC), etilceluloza (EC), hidroksipropilmetilceluloza (HPMC) i sintetski polimetakrilati. Obzirom da ga je najviše u smjesi koja će tvoriti oblogu, svojstva polimera u osnovi jesu svojstva obloge. Poželjno je zato da, uz zadovoljavajuću topljivost, viskoznost i permeabilnost, odabrani polimer posjeduje i dobra mehanička svojstva. Osnovu smjese umjesto jednog mogu činiti i dva (ili više) različitih polimera, ako to doprinosi poboljšanju svojstava obloge. Miješanjem dvaju polimera različitih svojstava može se utjecati, primjerice, na svojstvo permeabilnosti, koje je ključno za zaštitu jezgre od vanjskih utjecaja. Ipak, obloga treba istovremeno biti čvrsta i sjajna, neprozirna i glatka, mora dobro prianjati uz jezgru i štititi je od utjecaja izvana. Zbog brojnih zahtjeva koji trebaju biti zadovoljeni, osnovnom se sastojku dodaju pomoćni.

Mehanička svojstva obloge mogu popraviti plastifikatori: tvari relativno niske molekulske mase mijenjaju fizikalna svojstva polimera prodiranjem u njihovu makromolekulsku strukturu (povećanje fleksibilnosti i elastičnosti). Ovakva modifikacija nije primjenjiva za polimere većih kristalnosti, jer je onemogućeno prodiranje molekula u

strukturu polimera. Miješanjem različitih polimera, snižava se temperatura staklastog prijelaza polimera, pa krti polimerni materijali lakše postaju gumasti. Na ovaj način se može postići glatkoća obloge, umjesto krte, staklaste strukture podložne pucanju. Ovisno o odabranom polimeru, ulogu plastifikatora mogu imati molekule propilenglikola, glicerola, polietilenglikola, dietilftalata, ricinusova ulja i druge. Pri odabiru plastifikatora treba obratiti pažnju na hlapivost: ukoliko je ona visoka, oslobađanjem plastifikatora iz strukture ovojnice narušavaju se njena zaštitna svojstva.<sup>[8]</sup>

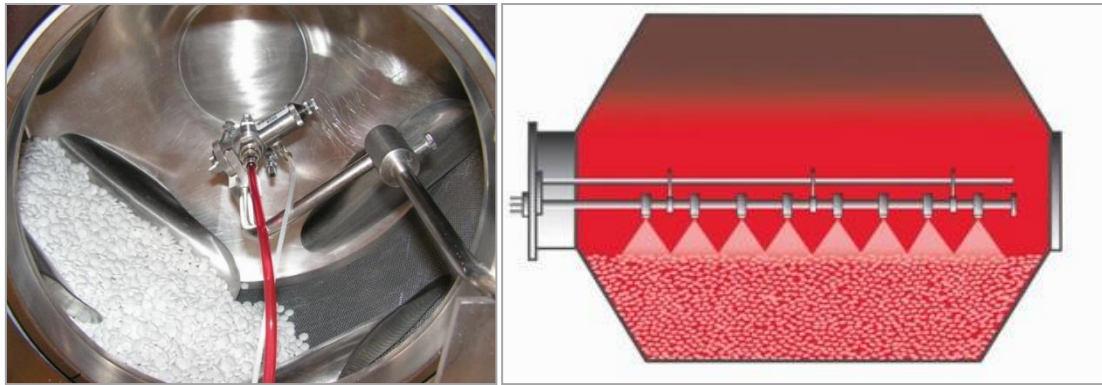
Obojenje obloge potječe od dodanih boja i pigmenata. Uz estetske efekte, obojena ovojnica štiti aktivnu tvar od utjecaja svjetlosti. Boje su u osnovi vodotopive, dok pigmenti nisu topljivi u vodi. Titanijev dioksid i talk su bijeli pigmenti koji daju osnovno (bijelo) obojenje ovojnice. Talk također sprječava lijepljenje tableta prilikom procesa oblaganja. Za bojenje se još koriste različiti oksidi i FDGC lakovi (netopljiva bojila odobrena za primjenu u farmaceutskoj industriji).

Površinski aktivne tvari (surfaktanti) smanjuju površinsku napetost, te na taj način olakšavaju prijanjanje ovojnice uz tabletnu jezgru. Ponekad se dodaju kako bi se smanjilo pjenjenje tijekom pripreme otopine za oblaganje.

Smjesa sastojaka odabranih za proizvodnju filma otapa se (dispergira) u vodi ili organskom otapalu (alkoholi, ketoni, esteri). Prednost organskih otapala je brže isparavanje: za sušenje vodene disperzije potrebna je tri puta veća količina topline. Međutim, toksičnost, zapaljivost i eksplozivnost organskih otapala te mogući utjecaj na sam proizvod čine ih lošijim izborom.<sup>[9]</sup>

## **2.2. Uređaji za oblaganje u farmaceutskoj industriji**

Najstariji uređaji za provedbu oblaganja u farmaceutskoj industriji su bubnjevi unutar kojih su smješteni raspršivači. Oblaganje se provodi raspršivanjem otopine po sloju tableta koji se miješa. Naprednija verzija ovih uređaja su perforirani bubnjevi u kojima je ostvarena cirkulacija zraka, čime se postiže bolje i brže sušenje obloženih tableta. U novije su vrijeme razvijeni uređaji s fluidiziranim slojem, u kojima se otopina nanosi na tablete tijekom njihove fluidizacije u struji zraka.



**Slika 4.** Prikaz bubnja za oblaganje: a) fotografija perforiranog bubnja i sloja tableta, b) prikaz raspršivanja otopine za oblaganje

Prednost oblaganja u bubnjevima je manje trošenje tableta jer se one lagano gibaju uslijed rotacije bubnja. Veličina tableta u ovom procesu nije ograničavajući faktor. Među nedostatke se ubrajaju dugotrajnost postupka, slabi prijenos tvari i topline, značajne varijacije u kvaliteti filma od tablete do tablete te pojava sparivanja tableta (engl. *twinning*) prilikom preklapanja zona raspršivanja pojedinih raspršivača. Oblaganje u fluidiziranom sloju pak odlikuje ujednačeni sloj te dobra kontrola kvalitete filma odabirom procesnih uvjeta i načina raspršivanja otopine za oblaganje. Veličina tableta predstavlja ograničavajući faktor ove tehnologije. Tablete ne smiju biti prevelike jer nije moguće postići njihovu fluidizaciju. Zbog intenzivnog gibanja tableta u fluidiziranom sloju izraženija je erozija, posebno kod većih tableta. Preporučena minimalna tvrdoća oblaganih tableta je 20 N.

### **2.3. Izvedbe uređaja za oblaganje u fluidiziranom sloju**

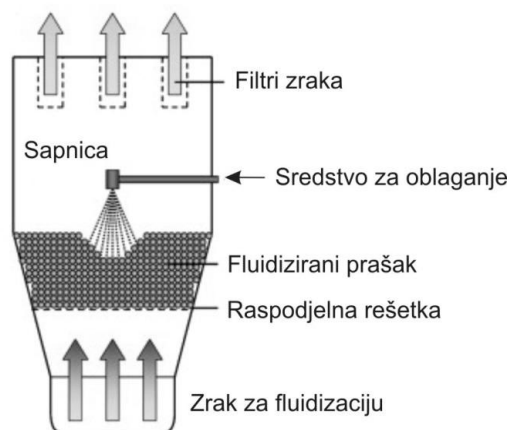
Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, razvojem tehnologije fluidiziranog sloja ostvarena su poboljšanja mnogih procesa. Pojavili su se novi raspršivači, zračni filtri te raznolike raspodjelne rešetke kojima se ostvaruju značajno različiti uvjeti strujanja u sustavu te posljedično i drugačija fizička slika promatranog fenomena. Sve je to doprinijelo napretku tehnologije oblaganja u procesnom prostoru s unutarnjim raspršivanjem.<sup>[10]</sup>



**Slika 5.** Prikaz unutrašnjosti uređaja s fluidiziranim slojem (Wursterova izvedba)

### 2.3.1. Oblaganje s gornjim raspršivanjem

U pedesetim godinama prošlog stoljeća, oblaganje je rađeno u tzv. *top spray* granulatorima gdje je raspršivač smješten na vrhu komore za oblaganje. Mala je ujednačenost oblaganja, jer mali dio čestica od ukupnog fluidiziranog sloja uspijeva stupiti u kontakt sa sredstvom za oblaganje u pojedinom prolazu. Učinkovitost je vrlo mala. Procesna svojstva, tlak zraka za raspršivanje i dinamika doziranja otopine za oblaganje, bitno utječu na kvalitetu obloge.



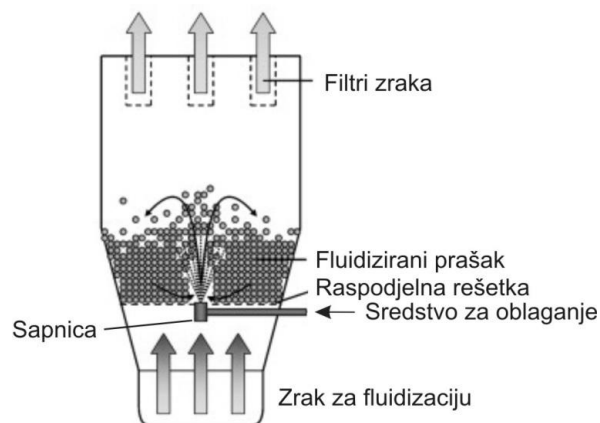
**Slika 6.** Shematski prikaz oblaganja s gornjim raspršivanjem



Konvencionalno oblaganje gornjim raspršivanjem (Slika 6) slično je sušenju u fluidiziranom sloju. Sustav čestica je pokrenut i održavan u fluidiziranom stanju strujom ulaznog zraka. Dvofluidni raspršivač formira kolektiv kapljica raspršivanjem otopine ili suspenzije sredstva za oblaganje i usmjerava na stohastički pokrenut sloj čvrstog. Obložene čestice putuju kroz zonu oblaganja u ekspanzijsku komoru nakon čega se vraćaju u fluidizacijski dio komore i dalje kruže kroz proces. Sustav s gornjim raspršivanjem koristi se za oblaganje čestica minimalnog promjera 100  $\mu\text{m}$ . Glavni nedostatak oblaganja gornjim raspršivanjem jest nemogućnost kontrole udaljenosti koju kapljice prijeđu prije nego se vežu na čestice jezgre. Uz to se javlja problem vezan uz isparavanje otapala. Iako je široko dostupno i jednostavno za rukovanje i ima veliki kapacitet, oblaganje s gornjim raspršivanjem nije zadovoljavajuće.

### 2.3.2. Oblaganje s donjim raspršivanjem

Tijekom šezdesetih godina prošlog stoljeća, razvijena je opcija inspirirana Wursterovim radom<sup>[11]</sup> kojim se sredstvo za oblaganje nanosi odozdo u prisutnosti dodatnog procesnog elementa, cijevi koja će osiguravati drugačije i recirkulirajuće strujanje sadržane tvari. Takozvani *bottom spray* sustav (Slika 7) povećava učestalost sudara između kapljice i čestice, te rezultira većom učinkovitošću oblaganja i polaganijim sušenjem. Koristi se za oblaganje čestica minimalnog promjera 100  $\mu\text{m}$ .



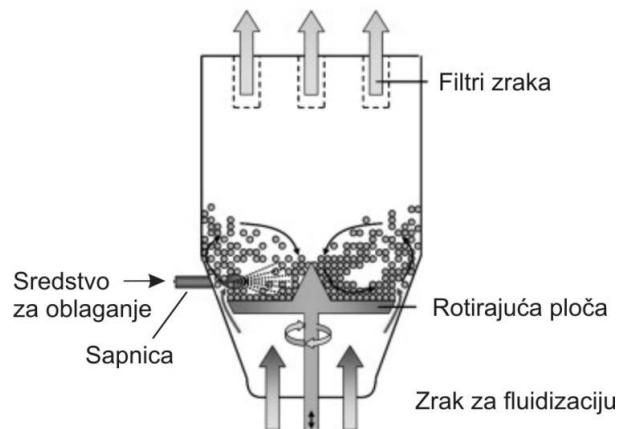
**Slika 7.** Shematski prikaz konvencionalnog oblaganja s donjim raspršivanjem

Čestice kruže u zoni oblaganja nekoliko sekundi, isto kao i pri oblaganju gornjim raspršivanjem. Ovim načinom doziranja, u odnosu na prethodno spomenuti, znatno je olakšano postizanje poželjne fizičke slike promatranog fenomena. Udaljenost koju kapljice

prolaze na putu prema čestici koja se nastoji obložiti (jezgri oblaganja) je kratka, tako da je na taj način gotovo u potpunosti eliminirano isparavanje otapala. Kapljice sredstva za oblaganje se vežu na površinu jezgre (čvrste čestice) tvoreći tanki film izvrsnih fizikalnih svojstava. Međutim, provedena istraživanja ukazuju na postojanje određenih nedostataka i kod ove izvedbe. Čestice oblagane donjim raspršivanjem karakterizira neujednačena debljina nastalog filma. Ovakav način oblaganja u fluidiziranom sloju učinkovit je za veće čestice. Za sitnije je prisutna velika vjerojatnost pojave okrupnjavanja, zbog velike koncentracije vlažnih čestica.

### 2.3.3. Oblaganje u rotacijskom fluidiziranom sloju

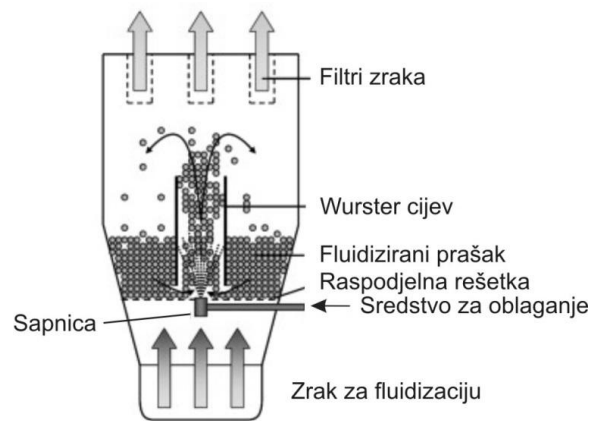
Primjena centrifugalne sile predstavlja relativno nov pristup u procesu oblaganja. Tijekom fluidizacije, kombiniraju se tri sile koje omogućuju strujanje po helikoidalnoj putanji (Slika 8). Centrifugalna sila nastala uslijed rotacije diska na dnu komore gura čestice prema stjenkama komore. Zrak koji se uvodi kroz dno komore odgovoran je za akceleraciju i podizanje čestica, dok gravitacija potiskuje čestice natrag prema dnu, točnije prema rotirajućem disku. Neposredno iznad diska, ispod sloja čestica smješten je raspršivač koji raspršuje otopinu za oblaganje tangencijalno u odnosu na tok čestica. Kvaliteta filma nastala ovim tipom procesa istovjetna je kvaliteti filma nastalog oblaganjem u Wursterovom procesu.



**Slika 8.** Shematski prikaz oblaganja u rotacijskom fluidiziranom sloju

### 2.3.4. Oblaganje u fluidiziranom sloju Wurster tehnologijom

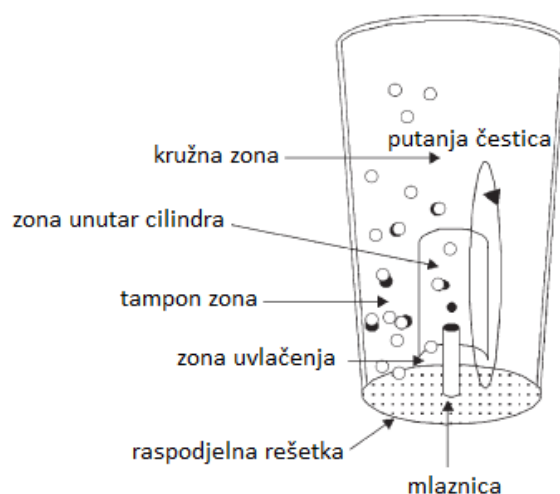
Proces oblaganja u fluidiziranom sloju razvio je D.E. Wurster<sup>[11]</sup>, zbog čega je cijeli proces i dobio naziv Wursterov proces. Uređaj je pogodan za ravnomjerno oblaganje i mikroinkapsuliranje pojedinačnih čestica. Upravo su Wursterovom tehnologijom oblagane prve komercijalno dostupne filmom obložene tablete. Proizvedene su u laboratoriju Abbott 1954. godine. Daljnji razvoj procesa preuzeo je Merck u postrojenjima u SAD-u i Velikoj Britaniji.<sup>[3]</sup>



**Slika 9.** Shematski prikaz oblaganja Wurster tehnologijom

Osnovna razlika između Wursterovog procesa (Slika 9) i konvencionalnog oblaganja u fluidiziranom sloju (Slika 7) je u tome što se kod konvencionalnog oblaganja s donjim raspršivanjem čestice kreću nasumično, dok u Wursterovom procesu prate predodređenu putanju. Time je osiguran povoljniji odnos između vremena u kojem su čestice izložene otopini za oblaganje i vremena sušenja. Kod oblaganja gornjim raspršivanjem, strujanje partikulskog sustava pogoduje fizičkoj slici procesa mokrog granuliranja; pored željenog oblaganja, prisutni su i neželjeni fenomeni: nukleacija, koalescencija, konsolidacija. Wursterova cijev dizajnirana je tako da su čestice prisiljene pratiti kružnu putanju, što pogoduje gotovo isključivo mehanizmu oblaganja. Takav efekt se postiže pomoću raspodjelne rešetke na dnu procesnog prostora i Wursterove cijevi u središtu istog. Unutrašnjost uređaja za oblaganje s Wursterovom cijevi može se podijeliti u četiri dijela (Slika 10):

1. zona uvlačenja ili eruptirajuća zona,
2. zona unutar cilindra,
3. kružna zona i
4. tampon zona.<sup>[10, 12]</sup>

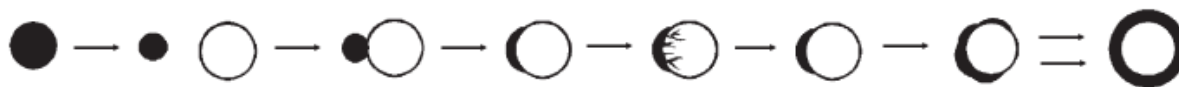


**Slika 10.** Shematski prikaz zona unutar Wursterovog uređaja za oblaganje<sup>[8]</sup>

U zoni uvlačenja ili eruptirajućoj zoni, tablete bivaju uvučene u Wursterovu cijev (cilindar). Ovo je područje u kojem tablete dolaze u kontakt s kapljicama otopine za oblaganje iz dvofluidnog raspršivača. U drugoj zoni, unutar cilindra, tablete su nošene u struji zraka. U ovom prostoru prevladava proces sušenja. Treća, odnosno kružna zona, nalazi se oko Wursterove cijevi; tablete padaju prema dnu komore pod utjecajem gravitacije. Četvrta je tampon zona, gdje se čestice postupno skokovito kreću prema eruptirajućoj zoni i proces oblaganja se ponavlja.<sup>[13]</sup>

Raspodjela veličina otvora raspodjelne rešetke (Slika 10) prilagođena je tako da je u njenom središtu veličina otvora puno veća nego oko njega i na rubu. Posljedica toga je veći protok zraka i brzina u središtu nego na rubovima, što tjera tablete da se kreću kružnom putanjom: tablete uhvaćene u zonu velike brzine kreću se kroz Wursterovu cijev do vrha, nakon čega padaju u zonu manje brzine. Pod utjecajem gravitacije padaju na dno, te se ciklus ponavlja.

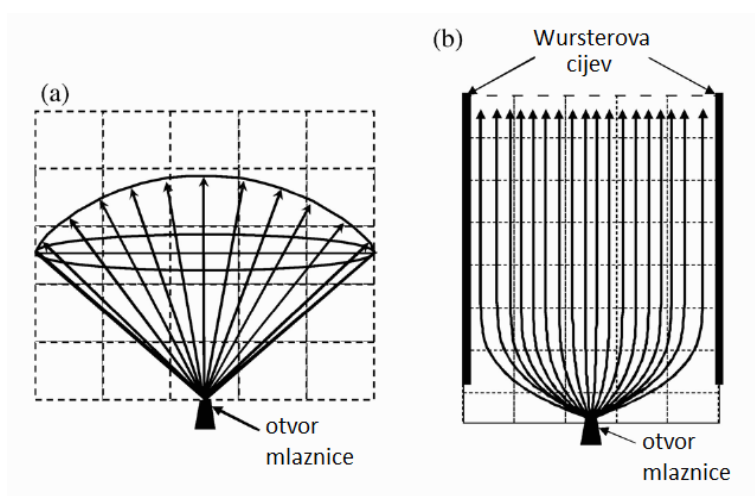
Raspršivač kroz koji se raspršuje otopina za oblaganje nalazi se na dnu zone visoke brzine. Naneseno otapalo isparava tijekom strujanja čestica kroz Wursterovu cijev, te na površini oblagane čestice ostaje tanak film sredstva za oblaganje (Slika 11). Recirkulirajuće kretanje čestica se ponavlja nekoliko puta, sve dok nije postignut zadovoljavajući stupanj obloženosti čestica. Vrijeme potrebno da bi čestice ostvarile jedan prolaz kroz sve četiri zone mijenja se podešavanjem udaljenosti Wursterove cijevi od raspodjelne rešetke.



**Slika 11.** Kapljica prijanja uz površinu tablete i formira sloj obloge

Wursterova cijev smanjuje brzinu strujanja zraka kako bi se česticama omogućio povratak u zonu oblaganja. Ona također omogućava trenutačno razdvajanje čestica, dakle sprječava međusobno sparivanje i na koncu smanjuje mogućnost aglomeracije.

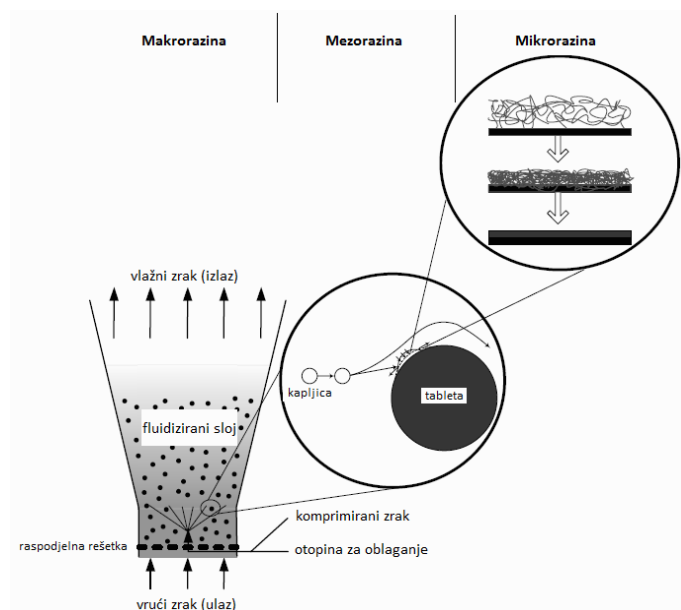
Pored poboljšanja procesa uslijed prilagodbe putanje čestica, Wursterova cijev donekle definira i područje raspršivanja sitnih kapljica otopine (Slika 12).



**Slika 12.** Područje raspršivanja: a) bez Wursterove cijevi b) uz Wursterovu cijev<sup>[14]</sup>

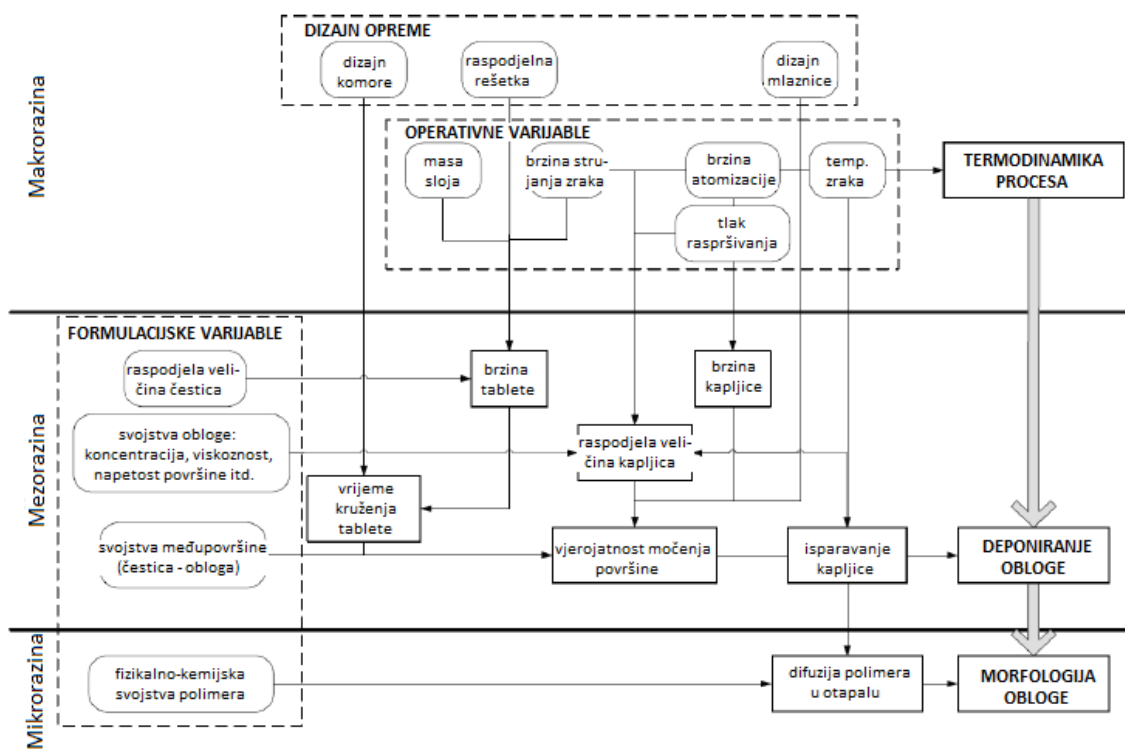
## 2.4. Višerazinski pristup procesu oblaganja u fluidiziranom sloju

Korisno je kompleksan proces oblaganja u fluidiziranom sloju promatrati višerazinskim pristupom. Makrorazina procesa oblaganja sagledava sadržani fenomen kao kontinuirano nanošenje kapljica otopine za oblaganje na masu čvrstog supstrata, popraćeno sušenjem nastale obloge u struji toplog zraka. Ovo istraživanje usmjereno je prema događajima koji se odvijaju na mezorazini procesa oblaganja. Mezorazina podrazumijeva studij fenomenologije prijenosa tvari između tableta i kapljica odnosno mehanizme kojima se kapljica deponira na česticu i kako isparava. Mikrorazina procesa bavi se teorijama formiranja filma iz vodene otopine i promjenama u položaju polimernih lanaca, do kojih dolazi uslijed isparavanja otapala.<sup>[6]</sup>



**Slika 13.** Slikoviti prikaz višerazinskog pristupa

Neophodno je uzeti u obzir posljedice međusobnog odnosa varijabli na pojedinim razinama. Slika 14 sažima svu kompleksnost međudnosa unutar sustava, a pojedine će sprege između makro i mezorazine biti raspravljene u sljedećim poglavljima.



**Slika 14.** Višerazinski pristup procesu oblaganja u fluidiziranom sloju: ključne varijable

## 2.5. Raspršivanje otopine za oblaganje

Uređaji dostupni na tržištu omogućuju upotrebu centrifugalne, tlačne, kinetičke ili ultrazvučne energije te vibracija za stvaranje raspršenja. Fino raspršenje otopine je, srećom, lako postići, premda su fenomeni objedinjeni u procesu raspršivanja kompleksni i stoga nisu u potpunosti shvatljivi.<sup>[15]</sup>

Raspršivači koji se koriste za raspršivanje otopine pri oblaganju u fluidiziranom sloju jesu dvofluidni ili tlačni. Kapljevina se u raspršivač uvodi pri niskom tlaku, tu se razbija na male kapljice koje pod visokim tlakom izlaze iz raspršivača, te se raspršuju po površini čestica. Sitnije raspršenje kapljica postiže se povećanjem relativne brzine između kapljevine i zraka.

Izvedbe dvofluidnih raspršivača mogu biti različite, najčešće se svrstavaju unutar tri osnovne skupine:

- Raspršivač s unutarnjim miješanjem – zrak i kapljevina dolaze u kontakt unutar glave raspršivača;
- Raspršivač s vanjskim miješanjem – kontakt dvaju fluida ostvaruje se izvan otvora raspršivača;
- Pneumatski raspršivač s rotirajućom glavom – kontakt fluida se ostvaruje na obodu rotirajuće glave.<sup>[16]</sup>

Iako su raspršivači s unutarnjim miješanjem često upotrebljavani za oblaganje u fluidiziranom sloju, preferira se izbor raspršivača s vanjskim miješanjem (Slika 15) zbog mogućnosti bolje kontrole veličine raspršenih kapljica, neovisno o brzini strujanja same kapljevine.

Raspršivači s unutarnjim miješanjem, za kapljice istih promjera, koriste manje zraka od onih s vanjskim miješanjem (prednost za *scale-up*). Osnovni nedostatak je što se, zbog erozije površine o koju udaraju struje koje izlaze iz raspršivača, s vremenom za iste uvjete promijeni raspodjela veličina kapljica. Raspršivači s vanjskim miješanjem pak mogu raspršiti i kapljevinu koja bi isparila unutar prostora miješanja raspršivača s unutarnjim raspršivanjem.

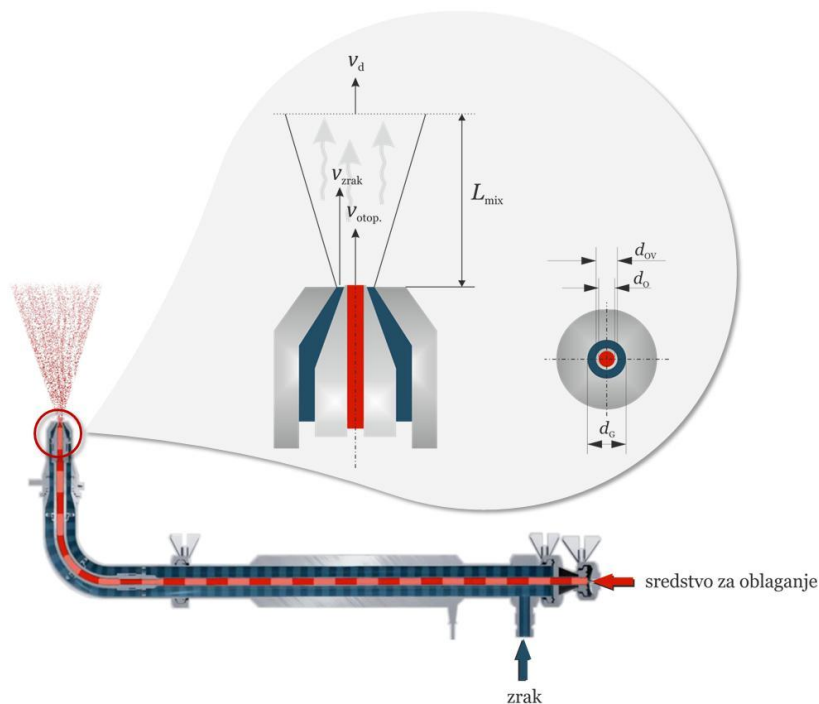
### 2.5.1. Dvofluidni raspršivač s vanjskim miješanjem

Jednostavnije izvedbe ovakvih raspršivača su one u kojima obje faze istječu aksijalno. Kapljevina protječe središnjom cijevi raspršivača s vanjskim miješanjem, a zrak za raspršivanje struji koncentričnim prstenom oko središnje cijevi. Otopina i zrak miješaju se u zoni miješanja ( $L_{mix}$ ) izvan otvora raspršivača. Zona miješanja vrlo je kratka i obično je ekvivalentna 'duljini' nekoliko otvora raspršivača. Pri izlasku otopine iz raspršivača, zrak ubrzava nastale kapljice. Primjenom ovog načela na veće protoke kapljevine i zraka očituje se povećanje relativne brzine strujanja za danu veličinu kapljica.

Ako je protok kapljevine znatno manji od protoka zraka, kapljice poprimaju brzinu strujanja zraka, odnosno, u slučaju većih protoka kapljevine neku drugu odgovarajuću brzinu ( $v_d$ ) strujanja pri kraju zone miješanja (jedn. 1):

$$v_d = \frac{v_{zrak}}{\left(1 + \frac{\dot{M}_{otop.}}{\dot{M}_{zrak}}\right)} \quad (1)$$

Osnovna svrha raspršivanja kapljica je višestruko i naglo povećanje njihove površine, koje uzrokuje porast brzine isparavanja. U određenim uvjetima, učinkovitost raspršivanja doseže maksimum. Najsitnije kapljice nastaju u uvjetima kada  $\dot{M}_{otop.}/\dot{M}_{zrak} \rightarrow 0$

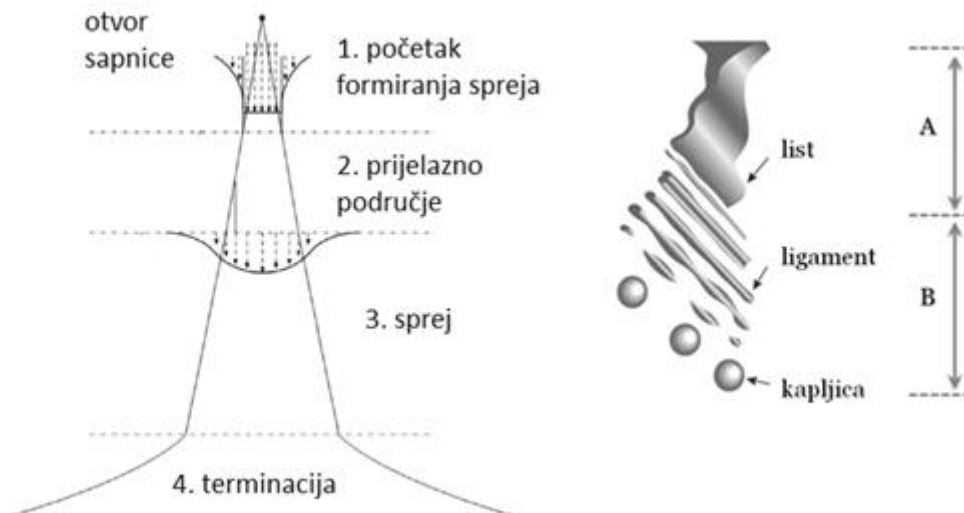


**Slika 15.** Shematski prikaz dvofluidnog raspršivača s vanjskim miješanjem



## 2.5.2. Veličina raspršenih kapljica

Osim tipa raspršivača, na veličinu kapljica utječe brzina strujanja, kao i temperatura zraka u komori. Naime, zrak je, osim za fluidizaciju, odgovoran i za isparavanje otapala sredstva za oblaganje. Izraženije isparavanje otapala dovodi do povećanja viskoznosti kapljica, a time i do otežanog razlijevanja kapljica po površini jezgre i pojave koalescencije. Na viskoznost kapljica utječe i udaljenost koju moraju prijeći putujući kroz fluidizirani zrak, prije nego uspiju doći u dodir s površinom čestice. Problem udaljenosti postaje veći ako se koriste organska otapala (puno niže temperature isparavanja od vode) ili prilikom upotrebe vodenih otopina polimera, čija je viskoznost jako osjetljiva na promjene u sadržaju suhe tvari. U većini slučajeva, raspršivač se smješta na što manju moguću udaljenost od čestica u komori.



**Slika 16.** Prikaz područja primarnog (A) i sekundarnog (B) raspadanja mlaza prilikom formiranja raspršenja

Raspodjela veličina kapljica nastalih raspršivanjem ovisi o nizu faktora: vrsti raspršivača, tlaku zraka, protoku otopine, širini mlaza, viskoznosti kapljevine, površinskoj napetosti kapljevine i gustoći kapljevine. Veličina kapljica koje nastaju raspršivanjem procjenjuje se primjenom empirijskih modela.<sup>[17]</sup>

Među literaturnim izrazima empirijskih modela koji predviđaju srednji površinski (Sauterov) promjer kapljica nastalih pomoću tlačnih raspršivača s vanjskim miješanjem, odabran je Waltzelov (1993.). Za razliku od nekolicine predloženih, ovaj model uzima u obzir narinuti tlak zraka za raspršivanje (jedn. 2). Hede i sur. su iscrpno usporedili rezultate različitih korelacija, te je također zaključeno kako raspršivanje otopina najbolje opisuje

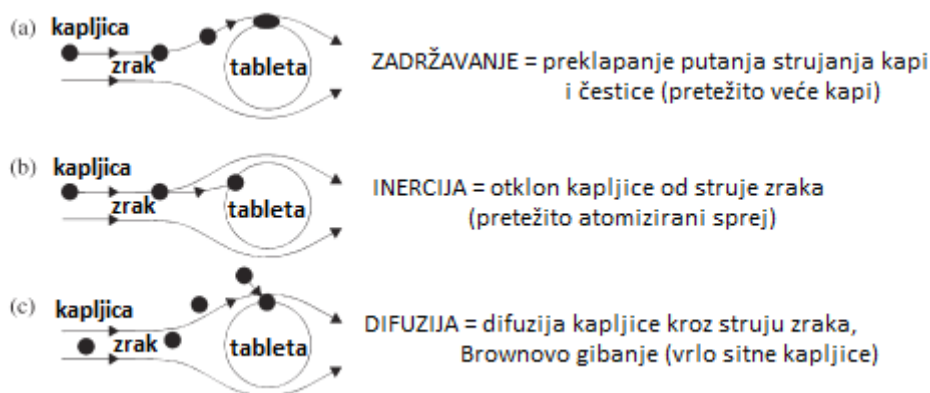
upravo Walzelov model. Preostali modeli su pak pogodniji za karakterizaciju kapljica nastalih raspršivanjem suspenzija.<sup>[15]</sup>

$$d_{32} = d_o \cdot 0.35 \left[ \frac{\Delta p_{\text{zrak}} \cdot d_o}{\gamma_{\text{liq}} \cdot \left( 1 + \frac{\dot{M}_{\text{otop.}}}{\dot{M}_{\text{zrak}}} \right)^2} \right]^{-0.40} \cdot (1 + 2.5 \cdot Oh) \quad (2)$$

## 2.6. Fenomeni sudara kapljica

Fenomeni sudara se odnose na pojave prilikom udara tekuće kapi o površinu krutine ili tekućine. Ishod sudara ovisi o svojstvima kapi, površine i okolnog fluida, koji je najčešće plin (zrak). Stvaranje sloja obloge u procesima s fluidiziranim slojem se ostvaruje putem tri osnovna koraka:

- 1) uspješna depozicija kapljice sredstva za oblaganje,
- 2) razlijevanje kapljice sredstva za oblaganje površinom tablete,
- 3) isparavanje otapala i formiranje kompaktne obloge.



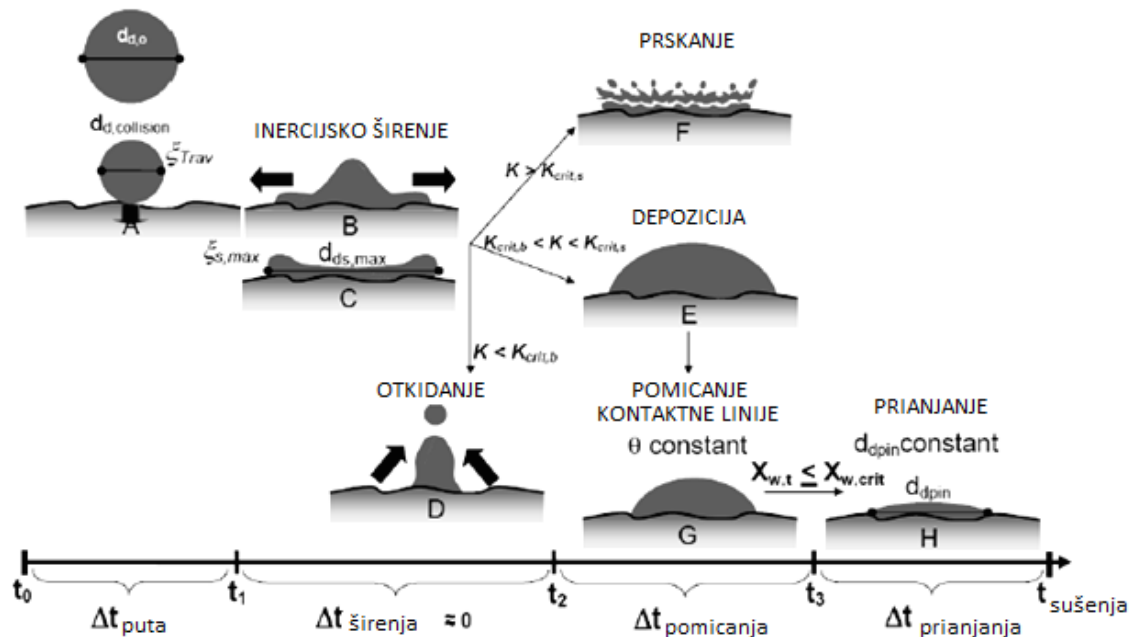
Slika 17. Prikaz pojedinih fenomena u procesu sudara kapljica

### 2.6.1. Prianjanje i razlijevanje kapljice

Prianjanje kapljice predstavlja uspješan rezultat sudara. Učinkovitost prianjanja ovisi o količini gibanja u trenutku sudara, kutu upada, svojstvima kapljevine i strukturi površine. Odnos veličina kapljica i jezgri određuje prevladavajući mehanizam sudara (Slika 17).<sup>[8]</sup>

Izračun uspješnosti sudara može biti temeljen na odnosu prostora oko kritične putanje i projicirane površine jezgre, no Cheng i Turton<sup>[16]</sup> upozoravaju na postojanje nepredvidljivog

efekta „zasjenjenja“ čestice. U nastavku istraživanja, Jones uzima u obzir prethodna opažanja, međutim još su uvijek izostavljene brojne druge okolnosti (turbulencija, oblik kapi, karakteristike površine i dr.), čiji doprinos uspješnosti sudara nije poznat, a zasigurno postoji.



**Slika 18.** Pregled mogućih ishoda sudara<sup>[6]</sup>

Slika 18 prikazuje moguće ishode manje ili više uspješnih sudara. Pomicanjem kontaktne linije smanjuje se promjer kapljice, iz čega proizlaze dva osnovna problema: nemoguće je u nastavku procesa postići jednoliku debljinu obloge, te je uz to potrebno produžiti trajanje procesa, uz veći utrošak otopine za oblaganje, kako bi se površina u potpunosti prekrila oblogom. Prebrze kapljice mogu izazvati sudare uz nepoželjno prskanje ili pak otkidanje, ako se prvo razliju, a zatim prenglo skupljaju.

Neuspješan sudar uglavnom uzrokuju, dakle, prevelike brzine kapljica, dok izraženo sušenje u vremenu prije sudara u krajnjem slučaju dovodi do odskakanja cijele kapljice od površine tablete. Svi neželjeni ishodi (odskakanje, otkidanje, prskanje) narušavaju strukturu nastale obloge: čineći oblogu poroznom, umanjuju stupanj zaštite jezgre koji obloga uspijeva pružiti. U idealnom slučaju, kapljica moći površinu jezgre i prilikom razlijevanja postiže maksimalni mogući promjer, a pritom ne dolazi do prskanja niti smanjenja promjera (skupljanja kapljice).<sup>[8]</sup>

S porastom mase otopine za oblaganje prisutne na površini, naglo se smanjuju izgledi za uspješan sudar (bez pojave prskanja). Neuspjeli sudar izravno utječe na pad kvalitete obloge, izaziva potrebu za dodatnom obradom proizvoda (izdvajanje loše obloženih uzoraka),

povećava vjerojatnost aglomeracije i zahtijeva produljenje ciklusa oblaganja. Pored toga, niska početna viskoznost razrijeđenih vodenih otopina sredstva za oblaganje pogoduje lijepljenju. Visoki stupanj vlažnosti također može uzrokovati propadanje fluidiziranog sloja.<sup>[6,8]</sup> Od neželjenih fenomena, prisutna je još i opasnost od prodiranja sredstva za oblaganje u poroznu strukturu tabletna jezgre. Ova pojava je izraženija ako su jezgre proizvedene u sušioniku s raspršivanjem (*spray dryer*).

Toivakka<sup>[17]</sup> je zaključio da velika brzina sudara, uz nisku viskoznost i male veličine kapljica, pogoduje razlijevanju (širenju) kapljica prilikom sudara. Pasandideh-Fard<sup>[18]</sup> i sur. su te varijable uvrstili u jednadžbu za maksimalni faktor širenja,  $\zeta_{\max}$ :

$$\zeta_{\max} = \frac{d_{\max}}{d_0} = \sqrt{\frac{We + 12}{\frac{3}{8}We \cdot s^* + 3(1 - \cos\theta_a) + 4\frac{We}{\sqrt{Re}}}} \quad (3)$$

Pojave opisane članovima u nazivniku izraza ograničavaju razlijevanje (očvršćivanje tijekom sušenja, površinska napetost i gubitci zbog viskoznosti). Jednadžba djelomično rješava problem kontrole procesa razlijevanja u svrhu postizanja tankih slojeva obloge, međutim, osnovni nedostatak je što uopće ne uzima u obzir skupljanje kapi.

Jednostavni model Asaia i sur.<sup>[19]</sup> ne uzima u obzir utjecaj kontaktnog kuta, međutim, dobro se slaže s eksperimentalnim rezultatima za mikronske veličine kapi.

$$\beta_{\max} = 1 + 0.48We^{0.5} \exp[-1.48We^{0.115}Oh^{0.21}] \quad (4)$$

Roisman i sur.<sup>[20]</sup> su također izveli model koji ne sadrži promjenjive parametre. Primijećena je nepouzdanost opisa sudara temeljem bilance energije, te je pažnja skrenuta na ravnotežu mase i količine gibanja razlivene kapi otopine i rubne linije. Rezultat je izraz za faktor širenja, a prema očuvanju mase može se izračunati i maksimalni promjer kapljice.<sup>[26]</sup>

$$\beta_{\max} = \frac{D_{\max}}{D} = 0.87Re^{1/5} - 0.40Re^{2/5}We^{-1/2} \quad (5)$$

## 2.6.2. Model prijanjanja kapljica: kritična linija

Fenomeni sudara kapljica povezuju se s numeričkim modelima. Za opis procesa formiranja kapljica koriste se bezdimenzijske značajke: Reynoldsov ( $Re$ ), Ohnesorgeov ( $Oh$ ) i Weberov broj ( $We$ ).

$$Re = \frac{\rho \cdot d \cdot v_d}{\mu} \quad (6)$$

$$Oh = \frac{\sqrt{We}}{Re} = \frac{\mu}{\sqrt{\rho \cdot d \cdot \gamma_{liq}}} \quad (7)$$

$$We = \frac{\rho \cdot d \cdot v_d^2}{\gamma_{liq}} \quad (8)$$

Reynoldsova značajka je omjer iznosa inercijskih i viskoznih sila. Odnos ove i Ohnesorgeove bezdimenzijske značajke predviđa prevladavajući mehanizam sudara. Krična vrijednost Ohnesorgeovog broja ( $Oh_{krit.} = 57,7 \cdot Re$ ) predstavlja granicu između prijanjanja i prskanja.

Kako bi bio postignut niski stupanj poroznosti obloge, važno je osigurati da se sudari kapljica s tabletama odvijaju u režimu prijanjanja te da ne dolazi do odbijanja kapljica od površine.<sup>[6]</sup> Izračunati promjer kapljica služi za procjenu toga hoće li se one razlijevati površinom tablete ili pak odbijati od površine u određenim uvjetima (u poglavlju Rezultati).

### 2.6.3. Isparavanje otapala (sušenje)

Vjerojatnost sudara je funkcija udaljenosti tablete od otvora raspršivača i njenog položaja u odnosu na druge tablete. U krajnjem slučaju, otapalo ispari za vrijeme puta od otvora raspršivača do površine tablete, te sudar nikako ne može biti uspješan. Usporedno napredovanju procesa sušenja raste viskoznost kapljica, a time i njihov otpor razlijevanju.<sup>[8]</sup> Međutim, period širenja je puno kraći u odnosu na period sušenja (Slika 18), te je učinak sušenja na najveći promjer razlijevanja kapljice zanemariv. Isparavanje, dakle, uzima maha u periodu pomicanja kontaktne linije – usporava skupljanje kapljice i pospješuje prijanjanje.<sup>[25]</sup> Previsoka temperatura uzrokuje prerano sušenje kapljica otopine za oblaganje, te se one odbijaju pri kontaktu s površinom tablete (nije ostvareno povećanje mase obloge).<sup>[6]</sup>

Brzina tablete se naglo smanjuje kad napusti zonu unutar Wursterove cijevi. Sada djelomično obložena, tableta treba biti potpuno neljepljiva u trenu pada na dno komore.

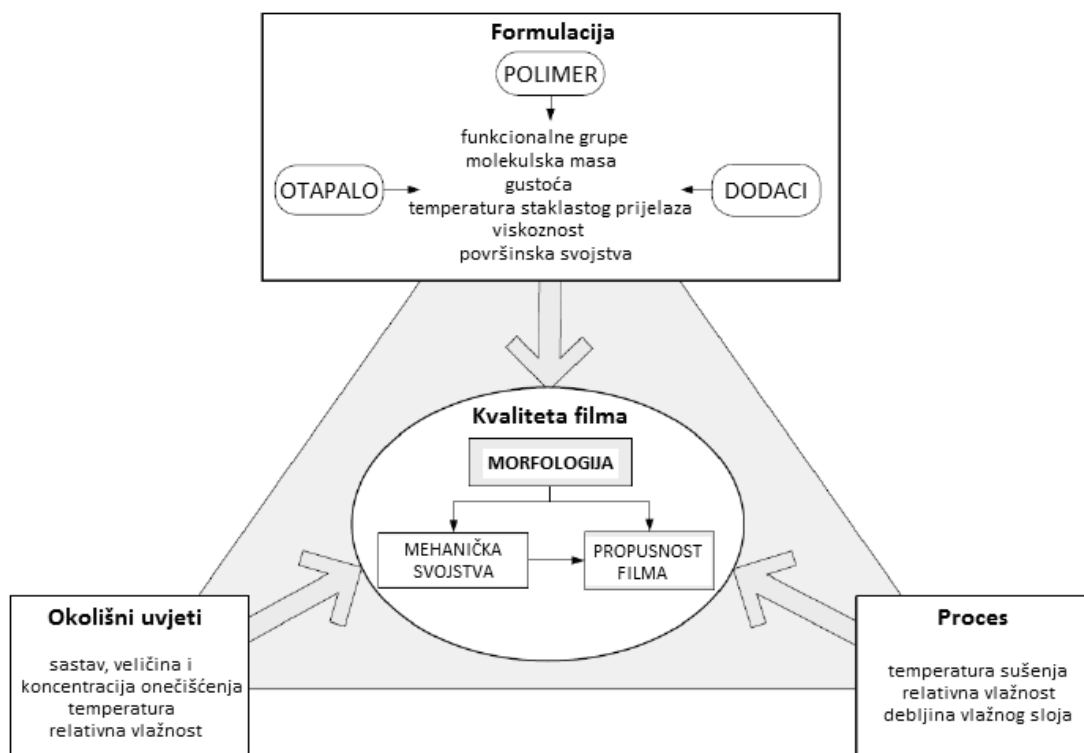
Ključnu ulogu igra vrijeme potrebno za sušenje obloge nastale u pojedinom ciklusu. Tijekom perioda sušenja, čestica nipošto ne smije stupiti u kontakt s ostalima: visoke koncentracije čestica i slabe inercijske sile pogoduju sparivanju. Brzo sušenje sloja otopine amorfnih polimera uzrokuje naglu promjenu viskoznosti, te u povoljnim uvjetima može doći do staklastog prijelaza polimera, čime je izbjegnuta ljepljivost.

Budući da su kapljice elementi koji sačinjavaju konačni sloj obloge, vrlo je važna upravo mogućnost kontrole mehanizma depozicije kapljica, te kinetika sušenja pri sudaru s površinom: putem mehanizma depozicije i kinetike sušenja moguće je postići kontroliranu morfologiju sloja obloge.<sup>[6]</sup> Upravo je složenost međusobne ovisnosti procesa prijanjanja, sušenja i močenja (razlijevanja kapljice) glavni razlog zbog kojeg se učinkovitost prijanjanja pri određenim uvjetima i dalje određuje eksperimentalno.<sup>[8]</sup>

## **2.7. Ocjena uspješnosti procesa oblaganja**

Predmet ovog istraživanja je optimiranje procesa koje se temelji na varijaciji procesnih parametara, a provodi se s ciljem određivanja uvjeta u kojima je postignuta najbolja kvaliteta obloge. Optimiranje temeljeno na procesnim uvjetima je manje istraženo u odnosu na optimiranje kojem je baza formulacija (Slika 19). Heuristički pristup optimiranju je prije svega posljedica nerazumijevanja mehanizama koji stoje iza formiranja obloge. Zbog velikog broja promjenjivih veličina u procesu, ovakav pristup zahtijeva nemali broj pokušaja i dosta vremena.

Indikator kvalitete procesa je gotovo u svim slučajevima tek konačan proizvod; dakle, ako se kvaliteta nastale obloge i pokaže nepodobnom, uglavnom se iz testiranja proizvoda ne može zaključiti o konkretnom uzroku unutar procesa koji je do toga doveo. U farmaceutskoj industriji je predvidljivost osobito poželjna, jer je u ranim fazama razvoja ograničena raspoloživost aktivne komponente i unaprijed je određeno vremensko razdoblje za razvoj pojedinog proizvoda.<sup>[6]</sup>



**Slika 19.** Shematski prikaz: utjecaj formulacije, procesa i okolišnih uvjeta na kvalitetu obloge<sup>[6]</sup>

Usprkos raširenoj primjeni oblaganja u fluidiziranom sloju, još je uvijek izazov definirati granice procesa tako da se uspješno izbjegne prerano sušenje kapljica sredstva za oblaganje (prije kontakta s površinom), a istovremeno spriječi prekomjerno močenje površine. Kada se uvjeti uspiju odabrati na taj način, moguće je kontrolirati ujednačenost obloge i morfologiju filma.<sup>[6]</sup>

Za opis kvalitete nastale obloge koriste se parametri: učinkovitost oblaganja, ocjena kvalitete obloge na tableti kojom se definira ujednačenost filma na jednoj tableti (*intra-tablet uniformity*) i faktor varijabilnosti za iskazivanje ujednačenosti oblaganja u kolektivu među pojedinim tabletama (*inter-tablet uniformity*).

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. Materijali

Oblagane su tablete mikrokristalne celuloze (MCC; *Avicel® PH Microcrystalline Cellulose*, FMC BioPolymer), okruglog oblika (*Generics R&D Zagreb, PLIVA Hrvatska, Farmaceutska tehnologija*). Na temelju izmjerenih karakteristika (Tablica 1) izračunati su ekvivalentni promjeri (površinski i volumni) i gustoće tableta (Tablica 2). Wadellov faktor sferičnosti izračunat je na temelju ekvivalentnih promjera prema jednadžbi:

$$\Psi_{Wa} = \left(\frac{d_v}{d_s}\right)^2 \quad (9)$$

**Tablica 1.** Izmjerene karakteristike tableta

|   |       |
|---|-------|
| Masa, g   | 0,075 |
| Sadržaj vlage, %                                    | 1,93  |
| Rastrošljivost, %                                   | 0,16  |
| Debljina, mm  | 3,09  |
| Promjer, mm   | 5,01  |
| Tvrdoća, N  | 62    |
| Specifična površina, m <sup>2</sup> g <sup>-1</sup> | 3,4   |
| Srednji promjer pora, nm                            | 9,2   |

**Tablica 2.** Izračunate karakteristike tableta

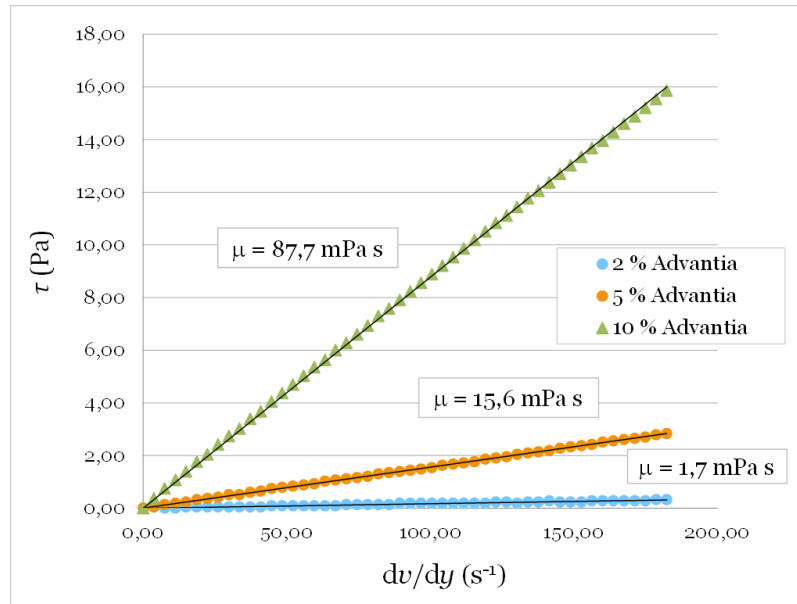
|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| Ekvivalentni volumni promjer, mm    | 4,88 |
| Ekvivalentni površinski promjer, mm | 5,29 |
| Wadelov faktor sferičnosti          | 0,85 |
| Gustoća tablete, kg m <sup>-3</sup> | 1277 |

Tabletne jezgre oblagane su 2%-tnom vodenom otopinom komercijalnog sredstva za oblaganje *Advantia™ Prime*. Ono ima svojstvo kontrole dopreme lijeka za oralnu primjenu. Sadrži viskoelastične polimere, dobro topljive u vodi. Sastav ovog sredstva za oblaganje čine: hidroksipropilmetil celuloza (HPMC), hidroksipropil celuloza (HPC), etilceluloza (EC), talk, titanijev dioksid, željezov oksid, silicijev dioksid, polisorbitat80, polietilenglikol (PEG). Snimljeni su reološki dijagrami za različite koncentracije otopina istog sredstva za oblaganje. Obje pokazuju Newtonovo reološko ponašanje (Slika 20). Viskoznost i gustoća značajno variraju već pri manjim promjenama koncentracije (Tablica 3).



**Tablica 3.** Karakteristike sredstva za oblaganje

| Udio sredstva Advantia™ Prime          | 0,02    | 0,05    | 0,10    |
|--|---------|---------|---------|
| Gustoća, kg m <sup>-3</sup>            | 1008    | 1023    | 1036    |
| Dinamička viskoznost, Pa s             | 0,0017  | 0,0156  | 0,0878  |
| Površinska napetost, N m <sup>-1</sup> | 0,04607 | 0,04461 | 0,04177 |



**Slika 20.** Reološki dijagram vodenih otopina Advantia™ Prime

### 3.2. Procesna oprema i eksperimentalni uvjeti

Proces oblaganja tableta proveden je u procesnoj jedinici laboratorijskog mjerila s fluidiziranim slojem Uni-Glatt (Glatt GmbH, Binzen, Njemačka). Sredstvo za oblaganje dozira se i raspršuje s donje strane (*bottom spray mode*) u prostoru unutar Wursterove cijevi. Dvofluidni raspršivač je jednom cijevi spojen na peristaltičku pumpu, a druga se cijev spaja s uređajem koji kontrolira tlak zraka za raspršivanje. U gornjem dijelu konusne procesne komore nalazi se filtar, koji onemogućuje odlazak čestica sa strujom zraka izvan procesnog prostora. U donjem je dijelu komore raspodjelna rešetka, kroz koju struji zrak iz kompresora.

Brzina strujanja kapljica izračunata je temeljem izraza (1). Protok zraka za raspršivanje određen je za dane procesne uvjete prema baždarnom dijagramu sadržanom u dokumentaciji uređaja. Iz poznatog protoka zraka i prstenaste površine presjeka raspršivača kroz koji struji zrak za raspršivanje, prema izrazu (10) se izračunava brzina strujanja zraka.<sup>[3]</sup>

$$v_{\text{zrak}} = \frac{\dot{V}_{\text{zrak}}}{A_G} = \frac{\dot{V}_{\text{zrak}}}{\frac{\pi}{4} \cdot (d_G^2 - d_{\text{ov}}^2)} \quad (10)$$

Minimalna brzina fluidizacije određena je izrazom:

$$v_{mf} = \frac{\mu}{\rho_g \cdot d_p} \left[ (11135,7 + 0,0408 \cdot Ar)^{1/2} - 33,7 \right] \quad (11)$$

$$Ar = \frac{\rho_g \cdot d_p^3 \cdot (\rho_p - \rho_g) \cdot g}{\mu^2} \quad (12)$$

Empirijski izraz vrijedi za čestice veće od 100  $\mu\text{m}$ . Pri odabiru empirijskog izraza, kriterij je bio volumni ekvivalentni promjer tableta.

Izračunate vrijednosti minimalnih brzina fluidizacije nisu bile primjenjive za postizanje fluidizacije tableta u komori uređaja za oblaganje, te su stvarne vrijednosti određene vizualno, promjenom protoka zraka do uvjeta u kojima tablete fluidiziraju i pritom slijede putanju određenu položajem Wursterove cijevi.

Proces oblaganja se odvija u dvije faze:

1. Zagrijavanje procesne jedinice i odvage tableta na zadanu temperaturu, do postizanja stacionarnog stanja. Stacionarno stanje očituje se konstantnom temperaturom zraka na izlazu iz komore.

2. Doziranje sredstva za oblaganje: provodi se u ciklusima doziranje–sušenje (30 s). Proces počinje doziranjem, a završava periodom sušenja nakon zadnjeg doziranja.

**Tablica 4.** Uvjeti provedbe eksperimenata

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Maseni protok otopine za oblaganje | 7,85 g min <sup>-1</sup>                                      |
| Koncentracija otopine za oblaganje | 2 %   |
| Masa tableta                       | 70 ± 0,1 g  |
| Položaj Wursterove cijevi          | 0 mm; 49 mm   |
| Promjer otvora raspršivača         | 0,8 mm  |
| Tlak zraka za raspršivanje otopine | 1 – 2 bar   |
| Protok zraka za raspršivanje       | 5,82 – 8,76 x 10 <sup>-4</sup> m <sup>3</sup> s <sup>-1</sup> |
| Ulazna temperatura zraka           | 60,0 °C; 66,7 °C  |
| Vrijeme doziranja otopine          | 30 s  |
| Period između doziranja            | 30 s  |

### 3.3. Metode karakterizacije

#### 3.3.1. Reološko ponašanje

Određivanje reološkog ponašanja i viskoznosti otopina za oblaganje provedeno je upotrebom rotacijskog viskozimetra DV III+ (Brookfield Engineering Laboratories, Inc., SAD). Pomoću mjernog vretena koje se uroni u ispitivano sredstvo i odgovarajućeg programskog paketa (*Rheocalc*) određena je ovisnost smičnog naprezanja o smičnoj brzini te su dobiveni reološki dijagrami koji daju informacije o reološkom ponašanju formulacija za oblaganje različitih koncentracija.

#### 3.3.2. Kontaktni kut

Površinska napetost otopine za oblaganje izmjerena je metodom viseće kapi primjenom uređaja za mjerenje kontaktnog kuta, –goniometra.

Metoda viseće kapi predstavlja standardnu metodu mjerenja površinske i međupovršinske napetosti. Kapljica testne kapljevine formira se na donjem kraju igle za doziranje. Okolni medij može biti para ili kapljevine, ali gustoća tog medija mora biti manja, u suprotnom je potrebno koristiti posebno dizajniranu iglu. Oblik kapljice rezultat je dviju sila. Sila gravitacije izdužuje kapljicu, a napetost površine nastoji držati kapljicu u sfernom obliku kako bi se minimizirala površina. Karakteristična za ravnotežno stanje jest zakrivljenost oblika kapi. Ravnotežna sila je matematički definirana Young-Laplaceovom jednadžbom (jedn. 13) što omogućuje da se iz oblika kapi izračuna površinska i međupovršinska napetost:

$$\Delta p = \frac{2 \cdot \gamma_{\text{liq}}}{R} \quad (13)$$

#### 3.3.3. Rastrošljivost

Uređaj za određivanje rastrošljivosti (J. Engelsmann, AG, Njemačka) neobloženih tableta uobičajeno ima jednu ili dvije plastične komore u koju se smještaju tablete. Komore su smještene na horizontalnu os, unutarnji promjer im je 287 mm, a debljina 38 mm. Test se provodi sa 10 tableta, ukoliko je masa jedne tablete veća od 650 mg. Ukoliko je tableta mase

manje od 650 mg, test se provodi sa približno 6,5 g tableta. Odvagane tablete smještaju se u komoru koja rotira brzinom od 25 o/min. Tablete su tijekom rotacije izložene abraziji i udaru. Prilikom svakog okretaja tablete padaju s visine od približno 15 cm. Nakon 100 okretaja (ili 4 minute) tablete se vade iz komore, lagano se očiste od prašine i važu. Rastrošljivost predstavlja postotni gubitak mase tableta nakon testa (jedn. 14).

$$F = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \cdot 100 \quad (14)$$

### 3.3.4. Stanje površine

Stereomikroskop korišten u radu je SZX 16 Olympus, Japan. Stereomikroskop je svjetlosni mikroskop s dvije optičke staze i manjim uvećanjima. Sadrži dva različita kuta gledanja što omogućuje trodimenzionalni prikaz objekta koji se promatra.

## 3.4. Izračun parametara za ocjenu uspješnosti procesa oblaganja

### 3.4.1. Učinkovitost oblaganja

Učinkovitost oblaganja odnosi se na uspješnost depozicije sredstva za oblaganje na površini tablete. Određuje se na temelju odnosa povećanja mase tablete i ukupne količine sredstva za oblaganje, prema izrazu (15):

$$\eta = \frac{m_{T2} - m_{T1}}{\dot{M}_{\text{otop.}} \cdot t \cdot w} \quad (15)$$

### 3.4.2. Ujednačenost filma

Ujednačenost filma (engl. *intra-tablet uniformity*) odnosi se na ujednačenost obloge na pojedinoj tableti. Opisuje se minimalnom debljinom obloge i rasponom raspodjele debljine obloge.<sup>[6]</sup> Morfologija nastalog filma utvrđuje se analizom snimaka dobivenih svjetlosnim ili elektronskim mikroskopom. Uobičajeni način analize kvalitete obloge podrazumijeva svrstavanje obloženih tableta u odgovarajuće kategorije ovisno o ujednačenosti filma na

površini. To je moguće na temelju brojčanih ocjena kvalitete, a sve je učestalija upotreba spektroskopskih metoda kojima se utvrđuje intenzitet obojenja u slučaju obojenih ovojnica.

### 3.4.3. Ujednačenost oblaganja svih tableta

Ujednačenost oblaganja (engl. *inter-tablet uniformity*) podrazumijeva analizu obloge na svim tabletama u šarži, što predstavlja najveći izazov i problem u procesima oblaganja. Opisuje se faktorom varijabilnosti, koji se izražava kao odstupanje mase pojedine obložene tablete od srednje mase svih obloženih tableta u određenom pokusu. Faktor varijabilnosti se izračunava prema izrazu 16. Odstupanje mase analiziranih tableta od srednje mase svih obloženih tableta izražava se standardnom devijacijom, prema izrazu 17.<sup>[3,18]</sup>

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{m}_c} \quad (16)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (m_{c,i} - \bar{m}_c)^2} \quad (17)$$

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

Rasprava podrazumijeva usporedbu s preliminarnim rezultatima, koji su bili osnova izbora procesnih uvjeta za serije eksperimenata izvedene u sklopu ovog istraživanja.

### **4.1. Učinkovitost procesa**

Učinkovitost danog procesa je prilično zahtjevno odrediti, jer je za to potrebno najprije izračunati gubitak mase tableta uslijed sušenja i trošenja tijekom fluidizacije. Budući da se ponovljivost uvjeta u smislu postizanja stacionarnih uvjeta (koji se očituju konstantnom izlaznom temperaturom) pokazala nestalnom, nije bilo moguće točno odrediti niti zadovoljavajuće predvidjeti trošenje tableta.

### **4.2. Faktor varijabilnosti i udio loše obloženih tableta**

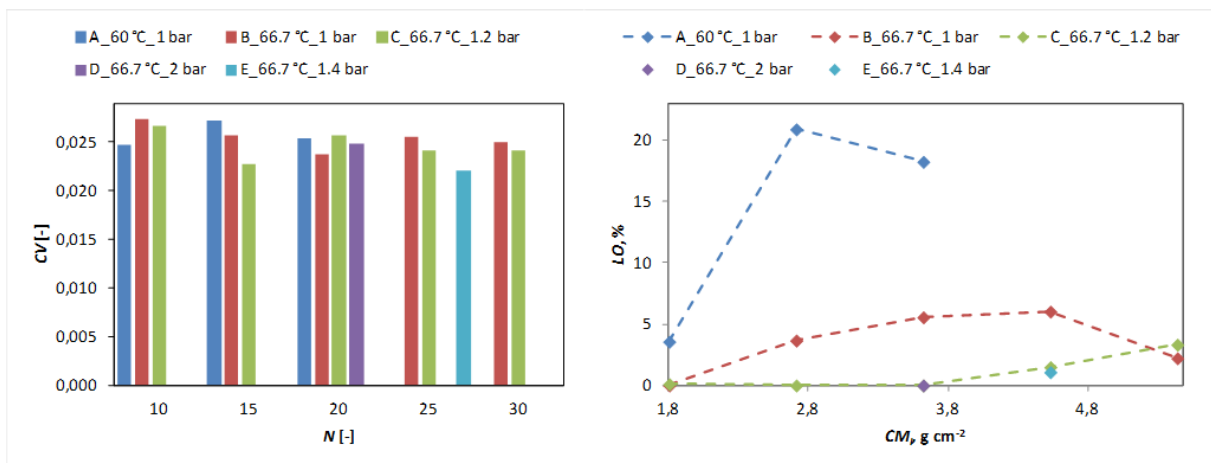
Na uzorku od 100 tableta (> 700 tableta u šarži) određen je faktor varijabilnosti za pojedini eksperiment, a vrijednosti su priložene u tablici (Tablica 4.) i predočene grafički (Slika 22.). Izračunate vrijednosti variraju unutar uskog raspona, pri čemu ni za jednu seriju eksperimenata nije utvrđen stalni trend. Osnovni nedostatak procjene kvalitete pomoću ovog parametra je u tome što se masa tablete koja je ravnomjerno obložena najčešće vrlo malo razlikuje od mase neke druge tablete, čija je jedna strana, primjerice, otkrhnuta, dok je na drugoj zaostala veća količina obloge u nepravilnim nanosima (Slika 21).

Kako su procesni uvjeti za izvedene eksperimente odabrani na temelju preliminarnih istraživanja, valja obratiti pažnju i na odnos aktualnih i preliminarnih parametara za procjenu kvalitete procesa. Naime, faktori varijabilnosti izračunati za preliminarne eksperimente su niži od faktora varijabilnosti tableta obloženih u ovom istraživanju, što samo potvrđuje opasku o neprimjenjivosti ovog parametra u svrhu procjene kvalitete obloge (vidi sljedeće usporedbe rezultata). Zbog svih navedenih razloga, određen je i maseni udio loše obloženih tableta.

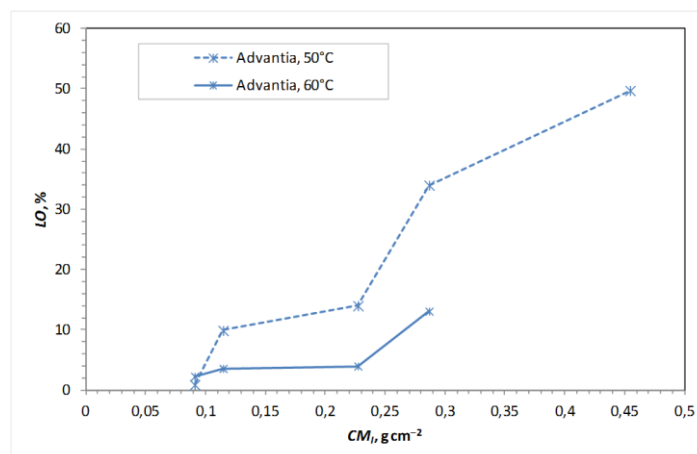


**Slika 21.** Stereomikrografije: eksperiment A1: dobro obložena tableta i loše obložena tableta (obje strane)

Izdvajanjem loše obloženih tableta i izračunavanjem njihova udjela utvrđeni su niži udjeli loše obloženih tableta u slučaju provedbe eksperimenata pri 66,7 °C, uz podignutu Wursterovu cijev. Svi eksperimenti u preliminarnim istraživanjima su provedeni uz spuštenu Wursterovu cijev (također eksperimenti 01 i 02, Tablica 5), dok je u ostalima cijev podignuta 49 mm od gornjeg ruba prstena kojim je pričvršćena u unutrašnjosti komore (Slika 24). Navedena pozicija Wursterove cijevi je odabrana zbog primijećene pravilnije putanje čestica uz ostale procesne uvjete istovjetne onima u preliminarnom istraživanju (eksperimenti serije A, Tablica 5). Protok zraka se regulira pomoću klapne otvora zraka, te je također mijenjan ovisno o drugim procesnim uvjetima s ciljem postizanja uređenije cirkulacije tableta unutar komore. Pored regulacije putanje tableta, protok utječe i na brzinu njihovog kretanja, odnosno vrijeme zadržavanja u pojedinoj zoni.



**Slika 22.** Dijagrami faktora varijabilnosti i udjela loše obloženih tableta u pojedinim eksperimentima



**Slika 23.** Dijagram promjene udjela loše obloženih tableta u preliminarnim eksperimentima<sup>[27]</sup>

Generalno, maseni udio loše obloženih tableta (LO) značajan je pokazatelj, ali se i uz njegovo određivanje vežu određeni problemi. Prije svega, primijećeno je da je zbog slabijeg intenziteta obojenja postignutog pri kraćim vremenima oblaganja teže uočiti nepravilnosti strukture i varijacije intenziteta obloge pojedine tablete. Zanimljivo je još navesti kako je morfologija obloge na dobro (jednoliko) obloženim tabletama serije A zapravo znatno nekvalitetnija od obloge „loših“ tableta u kasnijim serijama eksperimenata (Slika 30). Zbog toga što se cijela serija može smatrati loše obloženom, za nju su u dijagram ovisnosti  $LO-CM$  ucrtani udjeli tableta zalijepljenih za Wursterovu cijev (Tablica 5: usporedi vrijednosti *lijep.* i  $LO$ ).

Udjeli loše obloženih tableta su prikazani u ovisnosti o nanesej masi obloge tijekom različitog broja ciklusa oblaganje-sušenje. Masa obloge je izračunata prema jedn. 18.

$$CM = \frac{\dot{M} \cdot t \cdot w}{S} \quad (18)$$



**Slika 24.** Izgled unutrašnjosti komore za oblaganje; lijepljenje za Wursterovu cijev; odvojene dobro i loše obložene tablete



Veći broj ciklusa (duže trajanje eksperimenta) i raspodjela vremena zadržavanja (RVZ) tableta, posebno u zoni uvlačenja, značajno utječu na kvalitetu obloge i posljedično na uspješnost procesa oblaganja.<sup>[28]</sup> Osiguranjem pogodne raspodjele vremena zadržavanja tableta u fluidiziranom sloju, ostvarivo pravilnim odabirom procesnih svojstava, moguće je znatno poboljšanje nepravilnosti u strukturi obloge nastale u prethodnim ciklusima (Slika 22: trend krivulja). Povećanjem tlaka na 1,2 bara (serija C u odnosu na seriju B) drastično je snižen udio loše obloženih tableta.

U eksperimentima B serije uočeno je lijepljenje tableta za stijenke Wursterove cijevi za trajanje procesa duže od 10 minuta (Slika 24), što rezultira lomljenjem slijepjenih tableta pri pražnjenju komore. Vođenjem procesa u uvjetima serije C, pojava lijepljenja je gotovo u potpunosti izbjegnuta (Tablica 5).

Preliminarni su eksperimenti izvedeni uz drugačije procesne uvjete (temperatura, tlak, koncentracija sredstva za oblaganje), pri čemu su izračunati udjeli loše obloženih tableta značajno viši (Slika 23), te je izražen porast istih u primjeru nanošenja većih masa obloge. Ipak, očita ovisnost udjela loše obloženih tableta i izbora temperature uvjetovala je izbor viših temperatura (60,0 i 66,7 °C) u nastavku istraživanja. Istu je ovisnost i dalje moguće uočiti (Slika 22: usporedba serije A (60,0 °C) sa svim ostalim eksperimentima).

**Tablica 5.** Pregled procesnih uvjeta i rezultata

| #     | O:S t/s | $\dot{V}_{zala}/m^3 s^{-1}$ | Wurster/mm | p/bar | T/°C | N/- | lijepljenje | lijepljenje /% | CV/-   | LO /% |
|-------|---------|-----------------------------|------------|-------|------|-----|-------------|----------------|--------|-------|
| 01    | 30:30   | 0,046                       | 0          | 1,0   | 60,0 | 10  | +           | -              | -      | -     |
| 02    | 30:30   | 0,046                       | 0          | 1,0   | 60,0 | 10  | +           | -              | -      | -     |
| A1    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,0   | 60,0 | 10  | +           | 4,97           | 0,0236 | 4,97  |
| A2    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,0   | 60,0 | 10  | +           | 3,57           | 0,0247 | 3,57  |
| A3    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,0   | 60,0 | 15  | +           | 20,87          | 0,0273 | 20,87 |
| A4    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,0   | 60,0 | 20  | +           | 18,22          | 0,0254 | 18,22 |
| B0    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,0   | 66,7 | 6   | -           | 0,00           | 0,0269 | -     |
| B1    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,0   | 66,7 | 10  | -           | 0,00           | 0,0273 | 0,78  |
| B2    | 30:30   | 0,049                       | 0          | 1,0   | 66,7 | 10  | +           | 11,80          | 0,0253 | -     |
| B3    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,0   | 66,7 | 15  | +           | 3,66           | 0,0257 | 10,89 |
| B4    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,0   | 66,7 | 20  | +           | 5,56           | 0,0237 | 13,90 |
| B5    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,0   | 66,7 | 25  | +           | 6,02           | 0,0255 | 12,68 |
| B6    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,0   | 66,7 | 30  | +           | 2,22           | 0,0250 | 8,32  |
| C0    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,2   | 66,7 | 6   | -           | 0,00           | 0,0258 | -     |
| C1    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,2   | 66,7 | 10  | +(1)*       | 0,11           | 0,0266 | 2,28  |
| C2    | 30:30   | 0,049                       | 0          | 1,2   | 66,7 | 20  | +           | 8,54           | 0,0261 | -     |
| C3    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,2   | 66,7 | 15  | -           | 0,00           | 0,0228 | 0,00  |
| C4    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,2   | 66,7 | 20  | -           | 0,00           | 0,0257 | 0,11  |
| C5    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,2   | 66,7 | 25  | +           | 1,49           | 0,0241 | 5,95  |
| C6    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 1,2   | 66,7 | 30  | +           | 3,32           | 0,0241 | 5,30  |
| D4    | 30:30   | 0,050                       | 49         | 2,0   | 66,7 | 20  | -           | 0,00           | 0,0228 | 0,00  |
| D4-II | 30:30   | 0,040                       | 49         | 2,0   | 66,7 | 20  | -           | 0,00           | 0,0248 | 0,00  |
| E5    | 30:30   | 0,049                       | 49         | 1,4   | 66,7 | 25  | +           | 1,08           | 0,0221 | 1,08  |

\*u uvjetima C1 zalijepljena je samo jedna tableta

STALNI UVJETI U SVIM EKSPERIMENTIMA:

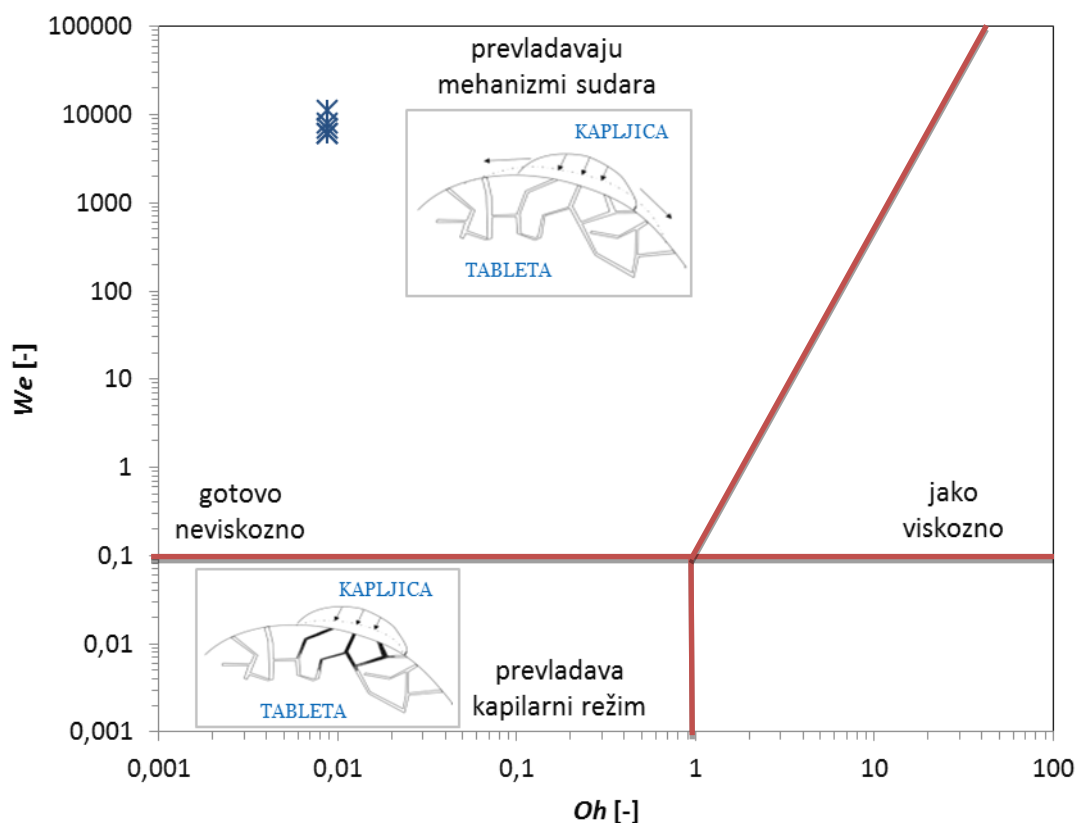
$$\dot{M}_{otop.} = 7,85 \text{ g min}^{-1}$$

$$w = 0,02$$

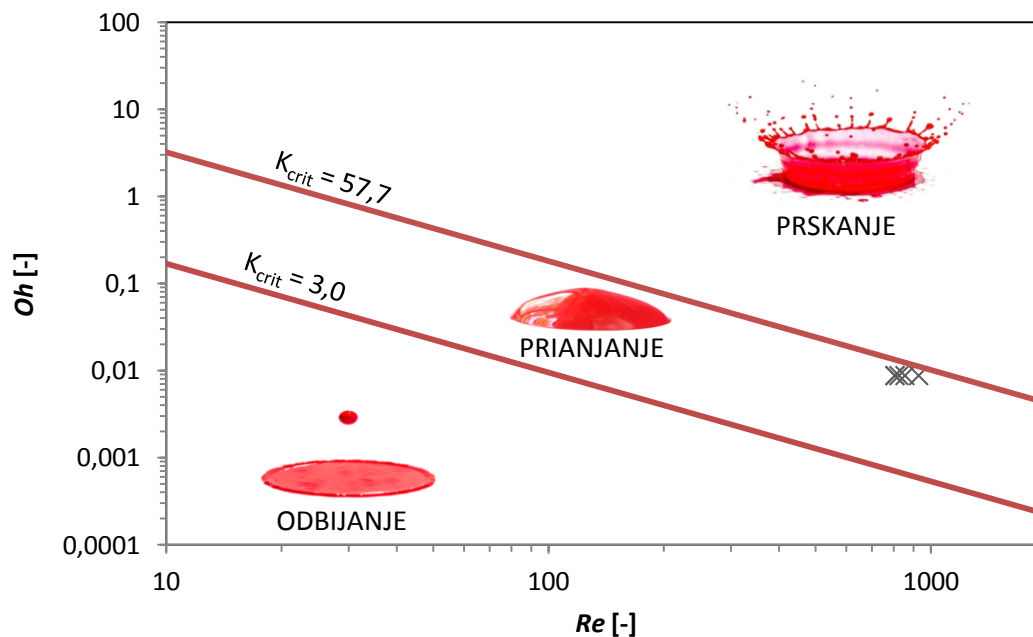
širina mlaza = 1 okretaj gornjeg elementa raspršivača (02=0 okretaja, A1 = 3 okretaja)

### 4.3. Mehanizmi sudara kapljica s površinom tablete

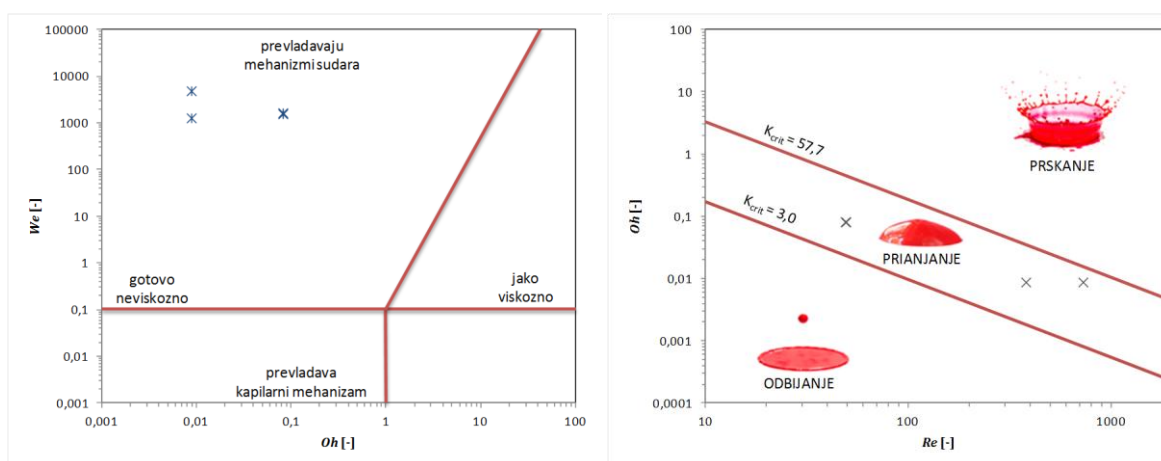
Promjer kapljica koje nastaju prilikom raspršivanja otopine za oblaganje je jedan od najvažnijih parametara procesa oblaganja. Odabirom različitih kombinacija procesnih uvjeta može se podesiti veličina kapljica, a time i prevladavajući režim oblaganja. Kombinacije primijenjenih uvjeta su ucrtane u sljedeći dijagram (Slika 25), te ukazuju na činjenicu da u svim eksperimentima prevladavaju mehanizmi sudara. Poželjan ishod sudara podrazumijeva prianjanje kapljica uz površinu tablete, bez pojave neželjenog prskanja, odnosno odbijanja kapljice (Slika 26). Mehanizme i režime sudara za preliminarne eksperimente prikazuje Slika 27. Rezultati se unose u dijagram temeljem empirijskih modela proračuna, te zbog toga usporedba s preliminarnim rezultatima naizgled ne podržava prethodno opisana poboljšanja procesa (Slika 25: primicanje gornjoj kritičnoj liniji). Premda analiza faktora koji opisuju učinkovitost procesa jasnije dočarava postignuti napredak, eksperimenti su u svakom slučaju unutar režima sudara, te se tablete primarno oblažu mehanizmom prianjanja.



Slika 25. Dijagram režima sudara



Slika 26. Dijagram mehanizama sudara

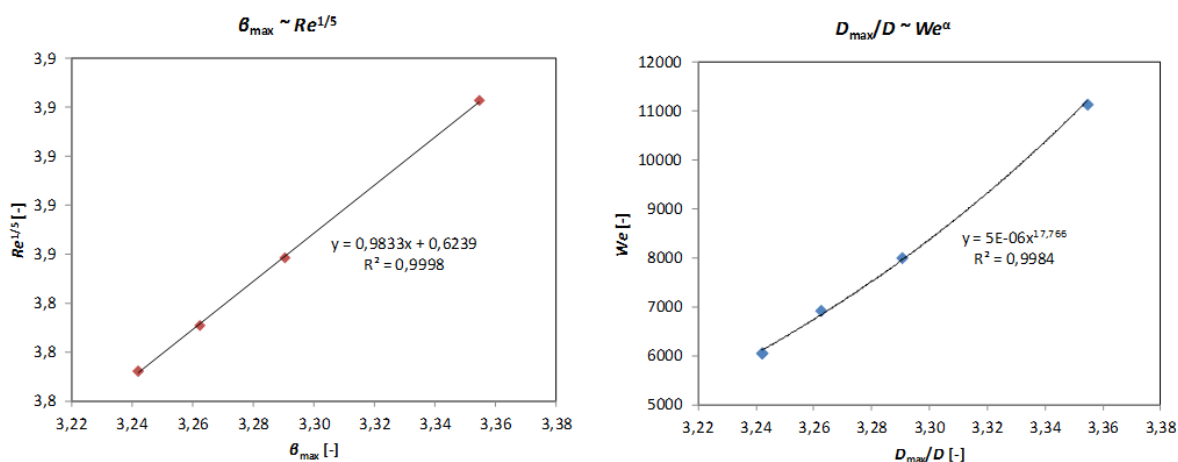


Slika 27. Mapa režima i mehanizama sudara za preliminarne eksperimente<sup>[27]</sup>

## Maksimalni promjer kapljica

Prethodna istraživanja otkrivaju pravilnosti u ovisnosti bezdimenzijskih značajki ( $Re$ ,  $We$ ,  $Oh$ ) o maksimalnom promjeru kapljica nakon sudara. Ovo istraživanje prati utvrđene empirijske relacije ( $R^2 \approx 1$ ; Slika 25). Weberov broj, definiran kao omjer kinetičke i površinske energije, je viši za manje kapljice (viši  $We \rightarrow$  viši  $\beta_{max}$ ). Manje kapljice struje brže, energija sudara je veća, te se bolje razlijevaju površinom tablete (viši koeficijent omjera maksimalnog promjera kapljice nakon sudara i promjera kapljice prije sudara). Rezultati se

slažu s literaturnim podacima<sup>[19,26]</sup> i potvrđuju da je pri višim brzinama sudara (brže kapljice) veći faktor širenja ( $\beta_{\max}$ ), odnosno maksimalni promjer razlivenene kapljice prilikom sudara.



**Slika 28.** Prikaz empirijske ovisnosti  $\beta_{\max} \sim Re^{1/5}$  i  $D_{\max}/D \sim We^\alpha$

Područje prijanjanja je u radu Koufecha i sur.<sup>[25]</sup> opisano primjenom odnosa Weberove i Ohnesorgeove značajke. Prema takvoj podjeli, odmak od područja u kojem je većinom prisutno otkidanje kapljica pri sudaru (prskanje) je postignuto tek pri upotrebi 5% sredstva za oblaganje u formulaciji otopine. 5%-tna koncentracija otopine za oblaganje je korištena u nekima od preliminarnih eksperimenata. S obzirom na tehničke probleme koje podrazumijeva korištenje otopine znatno veće viskoznosti (15,6 mPa s u usporedbi s 1,7 mPa s), nije nastavljeno istraživanje s upotrebom te otopine.

#### 4.4. Morfologija filma

Iako računski rezultati ne ukazuju na izražene promjene iznosa bezdimenzijskih značajki koje opisuju odabrane kombinacije eksperimentalnih uvjeta, pomicanjem Wursterove cijevi i promjenama tlaka su ipak nastajale obloge značajno različitih karakteristika (Slika 24, Slika 29, Slika 30). Dobra obloženost podrazumijeva ravnomjernu prekrivenost površine tablete tankim slojem filma, dok karakteristične *vulkanske strukture* ukazuju na neprilagođene procesne uvjete (Slika 29). Rezultati analize obloženih tableta stereomikroskopom upućuju na osnovnu ideju istraživanja: ključno je ustanoviti kombinaciju procesnih uvjeta koja će osigurati zadovoljavajuću kvalitetu proizvoda.

#### 4.4.1. Analiza tableta stereomikroskopom: usporedba serija eksperimenata

Anomalije površine su u većoj mjeri prisutne jedino u eksperimentima A serije. Niža temperatura (60 °C) ne omogućuje dovoljno brzo sušenje obloge po pojedinom prolazu tableta kroz četiri zone. Uz procesnu temperaturu, sušenje ovisi i o veličini kapljica sredstva za oblaganje (Tablica 6). Razlike u veličini kapljica među serijama B i C ovise o tlaku raspršivanja (drugi su uvjeti jednaki). Obloga C serije tableta je kvalitetnija i znatno je manje izraženo lijepljenje za tu seriju (Tablica 5). Izraženije raspršenje (veći tlak raspršivanja u seriji C) pogoduje mehanizmu nastajanja obloge. Veće kapljice otopine dovode do sparivanja tableta serije B. Površina tableta prošarana otkrnutim područjima i nakupinama obloge je posljedica odvajanja sparenih tableta (Slika 29).

**Tablica 6.** Temperature, tlak raspršivanja i karakteristike kapljica

| Oznaka serije eksperimenata        | A    | B    | C    | D    | E    |
|------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Temperatura, °C                    | 60,0 | 66,7 | 66,7 | 66,7 | 66,7 |
| Tlak raspršivanja, bar             | 1,0  | 1,0  | 1,2  | 2,0  | 1,4  |
| Brzina kapljice, m s <sup>-1</sup> | 204  | 204  | 228  | 325  | 254  |
| Promjer kapljice, μm               | 6,65 | 6,65 | 6,11 | 4,82 | 5,68 |
| $\beta_{max} = D_{max}/D$          | 3,24 | 3,24 | 3,26 | 3,35 | 3,29 |

Manje površinske nepravilnosti u obliku mjestimičnih zadebljanja obloge prisutne su u svim serijama za produženo vrijeme oblaganja (> 10 min). Pojavljuju se na dijelovima tablete ili prekrivaju cijelu njenu površinu. Riječ je o naslagama dobro osušenih slojeva otopine, koje nastaju zbog prekomjernog izlaganja (dijelova) površine tablete kapljicama sredstva za oblaganje. Uzrok prekomjernom izlaganju je vjerojatno slučajni položaj tableta u odnosu na struju kapljica tijekom prolaska kroz zonu oblaganja.



**Slika 29.** Stereomikrografije: sparene tablete –eksperimenti B4 i B5

Niz uvjeta razlikuje eksperimente serije A od eksperimenata C serije, što se vrlo jasno odražava na morfologiju obloge (Slika 30). Promjena putanje tableta i hidrodinamike procesa uslijed povećanja tlaka i spuštanja Wursterove cijevi (D4 u odnosu na C2, Tablica 4) uzrokuju očiti pad učinkovitosti pri nanošenju obloge: uz isti broj ciklusa (isti utrošak otopine za oblaganje) postignuto je drastično različito obojenje (različita debljina i čvrstoća sloja obloge).



**Slika 30.** Stereomikrografije: usporedba dobro obloženih tableta A4/C4, C2/D4 i C5/B5

U nastavku su priložene stereomikrografije tableta iz preliminarnih eksperimenata (Slika 31, Slika 32). Nepovoljnije kombinacije procesnih uvjeta su rezultirale općenito lošijom kvalitetom obloge. Daleko je izraženiji raspon morfoloških odstupanja (puno više nepravilnosti) u svim eksperimentima, zamjetnih čak i pri nižim masama nanesenih obloga. Međutim, zbog prevelikog broja promijenjenih parametara među istraživanjima (Tablica 5, Tablica 7), detaljna usporedba obloga pojedinih kasnijih eksperimenata s preliminarnima nije smisljena.

**Tablica 7.** Procesni uvjeti: preliminarno istraživanje

| Oznaka eksperimenta                              | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>6</b> |
|--|----------|----------|----------|
| Temperatura, °C                                  | 60,0     | 50,0     | 50,0     |
| Tlak raspršivanja, bar                           | 1,0      | 1,0      | 1,0      |
| Udio sredstva Advantia™ Prime, %                 | 5        | 2        | 5        |
| Protok otopine za oblaganje, g min <sup>-1</sup> | 7,85     | 9,90     | 9,90     |
| Broj ciklusa oblaganje-sušenje                   | 6        | 6        | 6        |



**Slika 31.** Stereomikrografija tableta; 25X (Advantia™):  
 A – neobložena tableta; B – pokus 1; C – pokus 2; D – pokus 6



**Slika 32.** Stereomikrografije pokus 6 (Advantia™) A – 20X; B – 25X

## 5. ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju, provedeno je oblaganje okruglih tableta mikrokristalne celuloze u fluidiziranom sloju Wurster tehnologijom. Korišteno je komercijalno sredstvo za oblaganje Advatia™ Prime.

Preliminarno je istraživanje zaključeno opažanjem o povoljnijem utjecaju više temperature, a to je potvrđeno i ovim istraživanjem. Nastavak istraživanja opisuje povoljan utjecaj nešto višeg tlaka (1,2 i 1,4 bar; preliminarno: 1 bar) na morfologiju nastale obloge. Udio neujednačeno obloženih tableta varira ovisno o količini nanese otopine za oblaganje (broju ciklusa oblaganje-sušenje) u sprezi s tlakom za raspršivanje sredstva za oblaganje i temperaturom sušenja.

U uvjetima povišene temperature izostaje predviđeni nepovoljan utjecaj produljenog vremena oblaganja, što upućuje da je time osigurana veća kvaliteta oblaganja. Nastali film je formiran iz više slojeva, time i izraženije obojen, uz zadržanu ravnomjernu debljinu obloge. Za sve eksperimente, vrijednosti faktora varijabilnosti su relativno niske, premda to nije mjerodavan faktor za objektivnu ocjenu učinkovitosti procesa oblaganja.

Kvaliteta obloge usko je vezana uz mehanističku sliku procesa sudara kapljica s površinom tablete. Proračuni mehanizama sudara temeljeni su na empirijskom modelu za raspršivače s vanjskim miješanjem. Prema modelu, svi eksperimenti su u području mehanizma sudara, s poželjnim ishodom prijanjanja kapljica. Istražen je i utjecaj brzine kapljice na njeno razlijevanje prilikom sudara. Rezultati se slažu s literaturnim podacima i potvrđuju da je pri višim brzinama sudara (brže kapljice) veći maksimalni promjer razlivene kapi nakon sudara.

Premda empirijski model sugerira da su sve kombinacije procesnih uvjeta unutar područja povoljnog mehanizma oblaganja, kvaliteta obloženih tableta se značajno razlikuje među serijama eksperimenata. Temeljeno na svim parametarima kvalitete, korištenima u svrhu ocjene uspješnosti procesa, optimalni procesni uvjeti su oni za seriju C. Udio slijepljenih tableta u toj seriji je niži od 3,5% i pri produljenom vremenu oblaganja (30 minuta, odnosno 30 ciklusa oblaganje-sušenje), što predstavlja znatan napredak u odnosu na preliminarno istraživanje.



## POPIS SIMBOLA

- $A_G$  – površina poprečnog presjeka prstenastog otvora raspršivača,  $m^2$
- $Ar$  – Arhimedova značajka
- $CV$  – faktor varijabilnosti oblaganja
- $CM$  – masa obloge po jediničnoj površini tablete,  $kg\ m^{-2}$
- $CM_I$  – masa obloge u jednom ciklusu oblaganja po jediničnoj površini tablete,  $kg\ m^{-2}$
- $D$  – srednji promjer kapljice prije sudara,  $\mu m$
- $d_G$  – promjer obodnog otvora raspršivača,  $\mu m$
- $D_{max}$  – maksimalni promjer kapljice nakon sudara,  $\mu m$
- $d_{OV}$  – promjer unutarnjeg otvora raspršivača kroz koji struji kapljevina,  $\mu m$
- $d_o$  – veličina otvora raspršivača,  $\mu m$
- $d_p$  – veličina čestice (tablete),  $m$
- $d_s$  – površinski ekvivalentni promjer,  $\mu m$
- $d_v$  – volumni ekvivalentni promjer,  $\mu m$
- $d_{32}$  – Sauterov promjer kapljica,  $\mu m$
- $F$  – rastrošljivost, %
- $\dot{M}_{otop.}$  – maseni protok otopine,  $kg\ s^{-1}$
- $\dot{M}_{zrak}$  – maseni protok zraka,  $kg\ s^{-1}$
- $\bar{m}_c$  – srednja masa obloženih tableta,  $kg$
- $m_{c,i}$  – masa pojedine obložene tablete,  $kg$
- $m_1$  – masa tableta prije testa rastrošljivosti,  $kg$
- $m_2$  – masa tableta nakon testa rastrošljivosti,  $kg$
- $m_{T1}$  – početna masa tableta prije procesa oblaganja,  $kg$
- $m_{T2}$  – masa tableta zajedno s obloženim filmom na kraju procesa,  $kg$
- $n$  – broj analiziranih tableta
- $N$  – broj ciklusa oblaganje-sušenje
- $Oh$  – Ohnesorgeova značajka
- $Oh_{krit.}$  – kritična vrijednost Ohnesorgeove značajke
- $R$  – promjer kapilare,  $m$
- $Re$  – Reynoldsova značajka
- $t$  – vrijeme doziranja otopine za oblaganje,  $s$

- $\dot{V}_{\text{zrak}}$  – volumni protok zraka,  $\text{m}^3 \text{s}^{-1}$   
 $v_d$  – brzina strujanja kapljice,  $\text{m s}^{-1}$   
 $v_{\text{mf}}$  – minimalna brzina fluidizacije,  $\text{m s}^{-1}$   
 $v_{\text{zrak}}$  – brzina strujanja zraka na izlazu iz sapnice,  $\text{m s}^{-1}$   
 $w$  – maseni udio sredstva za oblaganje u otopini  
 $We$  – Weberova značajka

### **Grčki simboli**

- $\beta_{\text{max}}$  – faktor širenja kapljice  
 $\gamma_{\text{liq}}$  – napetost površine kapljevine,  $\text{N m}^{-1}$   
 $\Delta p_{\text{zrak}}$  – tlak zraka za raspršivanje, bar  
 $\eta$  – učinkovitost procesa  
 $\zeta_{\text{max}}$  – faktor širenja kapljice  
 $\mu$  – dinamička viskoznost kapljevine, Pa s  
 $\rho$  – gustoća kapljevine,  $\text{kg m}^{-3}$   
 $\rho_g$  – gustoća plina (zraka),  $\text{kg m}^{-3}$   
 $\rho_p$  – gustoća čestice (tablete),  $\text{kg m}^{-3}$   
 $\sigma$  – standardna devijacija, kg  
 $\Psi_{\text{Wa}}$  – Wadellov faktor sferičnosti

## LITERATURA

1. M. Benković, I. Bauman, Oblaganje čestica u prehrambenoj industriji, Hrvatski časopis za prehrambenu tehnologiju, biotehnologiju i nutricionizam 6 (1-2) (2011) 13–24.
2. J. Pranjić, Oblaganje u fluidiziranom sloju Wurster tehnologijom, diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, FKIT, Zagreb, 2013.
3. D. Suzzi, S. Radl, J. G. Khinast, Local analysis of the tablet coating process: Impact of operation conditions on film quality, Chem. Eng. Sci. 65 (2010) 5699–5715.
4. M.E. Aulton, K.M.G. Taylor, Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 4th edition, Chapter 32: Coating of tablets and multiparticulate, Elsevier, 2013.
5. S. Rujivipat, Novel formulation and processing aspects for compression-coated tablets and for the compression of polymer-coated multiparticulates, Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des Doktors der Naturwissenschaften eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie der Freien Universität Berlin, 2010.
6. F.L. Laksmana, Functional Encapsulation of Small Particles: Quantification and Control of the Morphology of the Coating Layers, University of Groningen, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Groningen, 2010.
7. E. Sundy, M.P. Danckwerts, A novel compression-coated doughnut-shaped tablet design for zero-order sustained release, Eur. J. Pharm. Sci., 22(5) (2004) 477–485.
8. S.R.L. Werner, J. R. Jones, A.H.J. Paterson, R. H. Archer, D. L. Pearce, Air-suspension coating in the food industry: Part II — micro-level process approach, Powder Technol. 171 (2007) 34–45.
9. M. Bokulić, Učinkovito oblaganje tableta u fluidiziranom sloju promjenom uvjeta provedbe procesa i svojstava materijala, Sveučilište u Zagrebu, FKIT, Zagreb, 2014.
10. R. Turton, Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms, Powder Technol. 181 (2008) 186–194.
11. D.C. Wurster, Air-suspension technique of coating drug particles – a preliminary report, J. Am. Pharm. Assoc. 48(8) (1950) 451-456.
12. S. Karlsson, A. Rasmuson, I. Niklasson Björn, S. Schantz, Characterization and mathematical modelling of single fluidised particle coating, Powder Technol. 207 (2011) 245–256.

13. M. Tzika, S. Alexandridou, C. Kiparissides, Evaluation of morphological and release characteristics of coated fertilizer granules produced in a Wurster fluidized bed, *Powder Technol.* 132 (2003) 16–24.
14. K. KuShaari, P. Pandey, Y. Song, R. Turton, Monte Carlo simulations to determine coating uniformity in a Wurster fluidized bed coating process, *Powder Technol.* 166 (2006) 81–90.
15. P. Dybdahl Hede, P. Bach, A. D. Jensen, Two-fluid spray atomisation and pneumatic nozzles for fluid bed coating/agglomeration purposes: A review, *Chem. Eng. Sci.* 63 (2008) 3821–3842.
16. Cheng, X.X., Turton, R., The Prediction of variability occurring in fluidized bed coating equipment. II. The role of nonuniform particle coverage as particles pass through the spray zone, *Pharm. Dev. Technol.* 5(3) (2000) 323–332.
17. M. Toivakka, Numerical investigation of droplet impact spreading in spray coating of paper, *Proceedings of 2003 TAPPI 8th Advanced Coating Fundamentals Symposium, Chicago, IL, (2003)*
18. M. Pasandideh-Fard, Y.M. Qiao, S. Chandra, J. Mostaghimi, Capillary effects during droplet impact on a solid surface, *Physics of Fluids* 8 (1996) 650–659.
19. A. Asai, M. Shioya, S. Hirasawa, and T. Okazaki. Impact of an Ink Drop on a Paper, *J. Imaging Sci. Technol.* 37 (1993) 205-207.
20. Roisman I. Inertia dominated drop collisions. II. An analytical solution of the Navier–Stokes equations for a spreading viscous film, *Phys. Fluids* 21 (2009).
21. E. Teunou, D. Poncelet, Batch and continuous fluid bed coating – review and state of the art, *J. Food Eng.* 53 (2002) 325–340.
22. W. Duangkhamchan, F. Ronsse, F. Depypere, K. Dewettinck, J.G. Pieters, CFD study of droplet atomisation using a binary nozzle in fluidised bed coating, *Chem. Eng. Sci.* 68 (2012) 555–566.
23. R. Mueller, P. Kleinebudde, Comparison of a laboratory and a production coating spray gun with respect to scale-up, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 8(1) (2007) 21–31.
24. S. Srivastava, G. Mishra, Fluid Bed Technology: Overview and Parameters for Process Selection, *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* 2(4) (2010) 236–246.
25. A. Khoufech, M. Benali, K. Saleh, Influence of Liquid Formulation and Impact Conditions on the Coating of Hydrophobic Surfaces, *Powder Technol.* 270 (2015) 599–611.

26. D.A. Bolleddula, A. Berchielli, A. Aliseda, Impact of a Heterogeneous Liquid Droplet on a Dry Surface: Application to the Pharmaceutical Industry, *Adv. Colloid Interfac.* 159 (2010) 144–159.
27. A.M. Đumbir, M. Gretić, T. Havaić, Oblaganje u fluidiziranom sloju Wurster tehnologijom, završno izvješće (KIV), Sveučilište u Zagrebu, FKIT, Zagreb, 2014.
28. L. Li, J. Remmelgas, B. G.M. van Wachem, C. von Corswant, S. Folestad, M. Johansson, A. Rasmuson, Residence time distributions of different size particles in the spray zone of a Wurster fluid bed studied DEM-CFD, *Powder Technol.* 280 (2015) 124–134.

## ***ŽIVOTOPIS***

Rođena sam 25. ožujka 1992. godine u Varaždinu. Živim u Malom Bukovcu, manjem mjestu u okolici Ludbrega. Osnovnu školu Veliki Bukovec sam pohađala u susjednom selu. Za nastavak školovanja, odabrala sam Prvu gimnaziju Varaždin. 2010. godine sam upisala preddiplomski studij kemijskog inženjerstva na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije. Na istom sam fakultetu 2013. godine nastavila studirati diplomski studij kemijskog inženjerstva.

Tijekom diplomskog studija sam sudjelovala u aktivnostima Zavoda za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo kao demonstratorica. Zimski semestar apsolvantske godine diplomskoga studija sam provela na Fakultetu za kemiju i kemijsku tehnologiju u Ljubljani, u sklopu programa studentske razmjene Erasmus+.